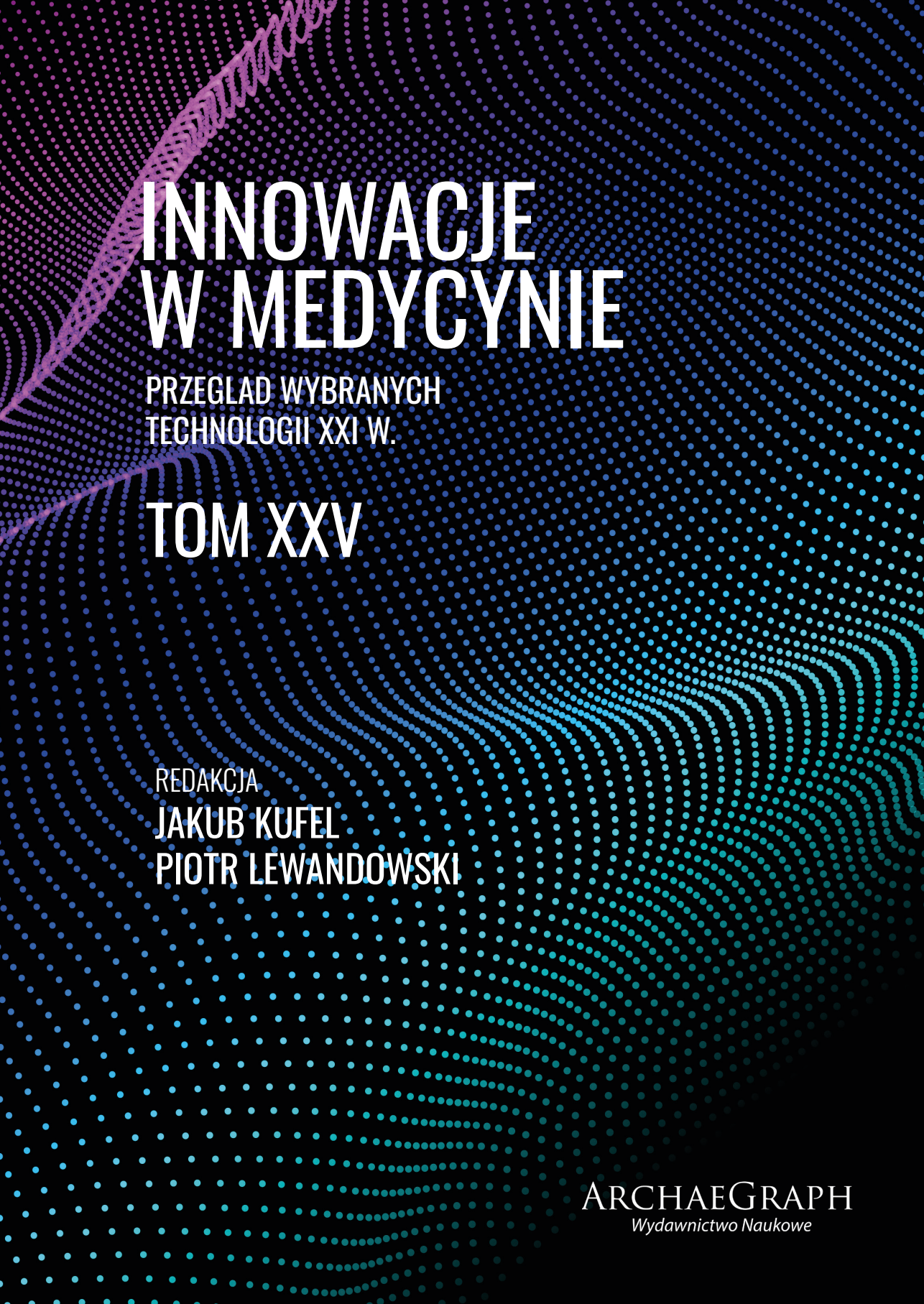




INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGŁAD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXV

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

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

Tom 25

**Redakcja
Jakub Kufel
Piotr Lewandowski**

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XXV

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja
Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

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

Recenzenci:

Dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat
Lek. Piotr Lewandowski
Lek. Maciej Koźlik
Mgr farm. Karol Krystek
Mgr farm. Kamila Kuśpiel

Korekta redaktorska, skład i projekt okładki:
Karol Łukomiak

© Copyright by authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-68410-43-3

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2025

SPIS TREŚCI

Przedmowa	9
Terapie genowe w Polsce - nowe metody leczenia zaburzeń genetycznych i wybranych nowotworów	11
Antoni Kiszka, Maciej Kaczmarek, Maria Orzechowska, Jadwiga Hartman, Kamila Czerkies ¹ , Aleksandra Hakało	
Technologia CRISPR-Cas9 jako potencjalna terapia mukowiscydozy	26
Rafał Wąsek, Patrycja Maj, Anna Lis, Kazimierz Kukla	
Zespół Retta – charakterystyka kliniczna, podłoże genetyczne i aktualne kierunki terapeutyczne (Trofinetyd)	46
Aleksandra Kaluża, Julia Parkolap, Rafał Górka, Patryk Adamczyk, Piotr Głodek	
Wosorytyd – pierwszy lek na achondroplazję	60
Klaudia Zinkowska, Adam Józefiok	
Wykorzystanie zdolności regeneracyjnej neuronów OUN w leczeniu urazów rdzenia kręgowego – wybrane innowacyjne metody terapeutyczne	72
Joanna Bączyk, Anna Krakowczyk-Bedoui, Marta Tworuszka, Daria Gliwa	
Terapia bólu z wykorzystaniem blokerów napięciowo zależnych kanałów sodowych Nav1.7, Nav1.8 i Nav1.9	94
Tymoteusz Borowski, Joanna Bogacz, Nina Jankowska, Maria Zimoń, Mateusz Gołębiowski	

Lumateperon, czyli nowy rozdział w terapii schizofrenii	109
Magdalena Trólka, Mateusz Faryniarz, Jakub Warecki	
Zespół Eagle’a- przegląd piśmiennictwa	126
Julia Pamulak, Zuzanna Szendera, Stefan Baron	
Innowacja w leczeniu wysiękowego zwyrodnienia płamki żółtej związanego z wiekiem- Farycymab (Vabysmo)	137
Magdalena Kowal, Aleksandra Kryczka, Natalia Kryus	
Bezelektrodowy stymulator serca – innowacje, zastosowania kliniczne i perspektywy rozwoju	157
Kamil Janczyk, Kinga Abrachamczyk, Piotr Wanat	
Mawakamten – pionierski inhibitor miozyny sercowej w terapii kardiomiopatii przerostowej	171
Mateusz Gołębiowski, Nina Jankowska, Tymoteusz Borowski, Maria Zimoń, Joanna Bogacz, Aleksandra Dziegciarz	
Werycyguat jako innowacyjna strategia leczenia niewydolności serca	186
Mateusz Gołębiowski, Nina Jankowska, Tymoteusz Borowski, Maria Zimoń, Joanna Bogacz, Aleksandra Dziegciarz	
Androgeny w zapobieganiu nadciśnieniu u mężczyzn - wybrane naczynia krwionośne	204
Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias, Aleksandra Korus, Eliza Barczyk	
Innowacyjne podejście do leczenia cukrzycy typu 2: Czy post przerzuty zrewolucjonizuje terapię metaboliczną?	215
Dawid Kolanko, Marek Kurowicz, Sara Wardenga, Zofia Zawadzka-Dyrkacz, Wiktoria Wójcik, Ola Wybraniec	
Zastosowanie Linzagoliku w terapii endometriozy	245
Aleksandra Grabska, Wiktoria Ignacy, Monika Głapińska, Zuzanna Gułaj	

Narażenie na mikroplastik i nanoplastik a zdrowie reprodukcyjne kobiet i mężczyzn	259
Emilia Czech, Gabriela Bołoz, Maria Janas, Julia Lis	
W poszukiwaniu pierwszego leku na celiakę – przegląd wybranych strategii terapeutycznych w leczeniu celiakii	286
Lidia Ziętek, Robert Kasza, Barbara Grochowska	
Zastosowanie tlenoterapii hiperbarycznej w leczeniu przetok okołodbytniczych w chorobie Leśniowskiego i Crohna	302
Kacper Jaros, Kaja Hanys, Kamila Wawrzyniak, Martyna Szymańska	
Wykorzystanie nowoczesnych technik w leczeniu choroby hemoroidalnej – przegląd metod stosowanych w praktyce klinicznej	317
Maciej Białek, Julia Strzelczyk, Natalia Cabak, Tomasz Główniak, Maja Butrym	
Sugarbaker i Keyhole- porównanie technik leczenia laparoskopowego przepukliny przystomijnej	332
Rafał Wąsek, Michał Ulczok, Julia Stybak, Przemysław Nowakowski	
Rola BMP9 w eksperymentalnej regeneracji stawów maziowych	351
Maja Dreger, Marcin Rojek	
Robotyka w chirurgii ortopedycznej: Jak systemy MAKO i ROSA zwiększają precyzję i poprawiają wyniki leczenia pacjentów	361
Martyna Żurek, Martyna Miśkiewicz, Gabriela Najdek, Zuzanna Michalak, Sara Rakotoarison, Agnieszka Sawina	

PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy,

Z przyjemnością prezentujemy Państwu dwudziesty piąty tom cyklicznej monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Jubileuszowe wydanie ukazuje się w momencie, gdy dynamiczny rozwój nauk biomedycznych oraz wdrażanie nowych technologii klinicznych otwierają przed medycyną coraz szersze możliwości. Tom ten jest dowodem, jak interdyscyplinarne podejście pozwala przekraczać granice dotychczasowej praktyki medycznej – od terapii genowych i neurologicznych, przez innowacyjne rozwiązania kardiologiczne i metaboliczne, po nowoczesną chirurgię i ortopedię wspieraną robotyką.

Tom otwierają rozdziały poświęcone przełomom w genetyce i terapii molekularnej – od aktualnej sytuacji terapii genowych w Polsce, poprzez potencjał technologii CRISPR-Cas9 w leczeniu mukowiscydozy, po nowatorskie podejścia w terapii zespołu Retta i achondroplazji. W dalszej części Czytelnik znajdzie omówienie innowacyjnych strategii neuroregeneracji w uszkodzeniach rdzenia kręgowego oraz nowoczesnych metod leczenia bólu.

Kolejne rozdziały skupiają się na psychiatrii i neurologii klinicznej, okulistyce, a także kardiologii – opisując m.in. zastosowanie lumateperonu w schizofrenii, nowe terapie w zwyrodnieniu plamki żółtej, bezelektrodowe stymulatory serca, innowacyjne inhibitory miozyny sercowej i strategię leczenia niewydolności serca. Poruszane są także kwestie endokrynologiczne i metaboliczne, obejmujące rolę androgenów w regulacji ciśnienia krwi, post przerywany w terapii cukrzycy typu 2 czy nowe leki w leczeniu endometriozy.

Nie zabrakło również tematów interdyscyplinarnych i środowiskowych – omówiono wpływ mikro- i nanoplastiku na zdrowie reprodukcyjne, poszukiwania pierwszego skutecznego leku na celiakię oraz innowacyjne terapie w chorobie Leśniowskiego-Crohna i schorzeniach proktologicznych. Tom zamykają

rozdziały poświęcone chirurgii i ortopedii – od nowoczesnych technik laparoskopowych po robotykę w zabiegach ortopedycznych, które coraz silniej redefiniują standardy leczenia.

Adresujemy ten tom do szerokiego grona odbiorców – naukowców, lekarzy praktyków, studentów kierunków medycznych, a także wszystkich zainteresowanych kierunkami rozwoju współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione tu prace staną się nie tylko źródłem aktualnej wiedzy, lecz także inspiracją do dalszych badań, wdrożeń i poszukiwania nowych rozwiązań dla pacjentów.

Dziękujemy Autorom za ich zaangażowanie i wkład w powstanie niniejszej publikacji, a Czytelnikom życzymy owocnej i inspirującej lektury.

Z wyrazami szacunku,

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

Redaktorzy naukowci

TERAPIE GENOWE W POLSCE - NOWE METODY LECZENIA ZABURZEŃ GENETYCZNYCH I WYBRANYCH NOWOTWORÓW

**Antoni Kiszka, Maciej Kaczmarek, Maria Orzechowska,
Jadwiga Hartman, Kamila Czerkies, Aleksandra Hakała**

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

Abstrakt: Terapia genowa jest metodą leczenia chorób, których przyczyną są zaburzenia genomu. Do komórek pacjenta wprowadza się materiał genetyczny, który wpływając na uszkodzony gen, wywołuje korzystny efekt terapeutyczny. Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się niewielką grupę leków wykorzystywaną w terapii genowej, jednak prowadzonych jest wiele badań klinicznych, które mogą przyczynić się do znaczących postępów w leczeniu wybranych chorób. Celem pracy jest przedstawienie metod stosowanych w terapiach genowych, chorób w których znalazła ona zastosowanie oraz problemów związanych z jej stosowaniem. Szczególna uwaga zostanie poświęcona sposobom leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) metodą terapii genowej oraz wybranym lekom dopuszczonym do praktyki klinicznej w leczeniu innych chorób o podłożu genetycznym oraz wybranych nowotworów w Polsce. Opisane leki znajdują zastosowanie między innymi w terapii ostrej białaczki szpikowej u dzieci i szpiczaka mnogiego. Opisano również przypadek innowacyjnego zastosowania wybranych leków w terapii wrodzonych niedoborów odporności. W kontekście przyszłości zostaną omówione problemy techniczne oraz etyczne związane ze stosowaniem tej metody. Wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii genowych na większą skalę może przyczynić się do znaczącego rozwoju tej metody i doprowadzić do przełomowych odkryć w zakresie leczenia wybranych chorób, których przyczyną są błędy w genomie.

Słowa kluczowe: CAR-T, SCID, SMA, terapia genowa

Abstract: Gene therapy is a method of treating diseases caused by genomic disorders. Genetic material is introduced into a patient's cells to influence a defective gene, thereby producing a beneficial therapeutic effect. Currently, only a limited number of gene therapy drugs are used in clinical practice. However, numerous clinical trials are being conducted, which may contribute to significant advances in the treatment of selected diseases. This paper aims to present the methods used in gene therapies, the diseases in which these therapies have been applied, and the challenges associated with their use. Particular attention is given to the treatment of spinal muscular atrophy

(SMA) using gene therapy, as well as to selected drugs approved for clinical use in the treatment of other genetic disorders and certain cancers in Poland. These drugs are used, among others, in the treatment of acute myeloid leukemia in children and multiple myeloma. The paper also describes an innovative use of selected drugs in the treatment of congenital immunodeficiencies. Technical and ethical issues related to the use of this method will also be discussed in the context of its future development. The broader implementation of gene therapies in clinical practice may significantly advance this treatment method and lead to groundbreaking discoveries in the management of diseases caused by genetic abnormalities.

Keywords: CAR-T, SCID, SMA, gene therapy

WSTĘP

Terapia genowa jest metodą stosowaną do leczenia chorób, których przyczyną są nieprawidłowości w genomie człowieka. Za pomocą wektorów do komórek organizmu wprowadza się materiał genetyczny, w postaci DNA lub RNA, którego produkty białkowe mają przynieść korzystne skutki terapeutyczne [1].

Jednym z pionierów w tej dziedzinie był Wacław Szybalski, który w 1962 roku opublikował pracę, w której udowadnia, że mutacje w materiale genetycznym można naprawić poprzez wprowadzenie funkcjonalnego DNA do komórek. Na przestrzeni lat metody terapii genowej były obiektem licznych badań, co doprowadziło do ich znacznego rozwoju. W 2003 roku Chiny jako pierwsze państwo na świecie, wprowadziły terapię genową do praktyki klinicznej [2]. Włączonym do zastosowania lekiem był Gendicine, czyli rekombinowany adenowirus TP53, który przywraca prawidłową funkcję białka p53 w organizmie. Znalazł on zastosowanie w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi [3].

Obecnie wiąże się ogromne nadzieje w związku z użyciem terapii genowej w chorobach dotychczas uważanych za nieuleczalne. Prowadzone są liczne badania kliniczne z wielu różnych dziedzin, które dają obiecujące wyniki. W Polsce leki terapii genowej znalazły zastosowanie w leczeniu licznych chorób, takich jak rdzeniowy zanik mięśni (SMA), białaczki limfoblastyczne oraz ciężkie niedobory odporności [4, 5].

TECHNIKI TERAPII GENOWEJ

Kwasy nukleinowe, w postaci DNA bądź RNA, które są przenoszone do komórek organizmu, można dostarczyć do miejsca docelowego na wiele różnych sposobów [4]. Proces ten może odbywać się w warunkach *in vivo* lub *ex vivo*. Nośnikami materiału genetycznego są specjalnie wektory, między innymi wirusy,

lipidy czy polimery [6]. Geny, które zostały umieszczone w komórkach docelowych mogą wywoływać korzystny efekt terapeutyczny na różne sposoby. Działają one poprzez zahamowanie ekspresji, wyciszenie lub zastąpienie zmutowanego genu, bądź poprzez dostarczenie genu pierwotnie nie występującego w komórce, który koduje substancje wspomagające organizm w walce z chorobą [7].

Metoda *in vivo* polega na dostarczeniu genu do komórek docelowych bez uprzedniego pobierania ich z organizmu. W tym celu najczęściej wykorzystywane są wektory w postaci adenowirusów (AAV) [8]. Są to wirusy bezosłonkowe, o budowie ikozaedralnej, zawierające dwuniciowe DNA. Ludzkie adenowirusy podzielone są na siedem gatunków (A-G), lecz w terapii genowej znalazły zastosowanie głównie serotypy 2 oraz 5 należące do podgrupy C. Białka niezbędne do aktywacji transkrypcji innych genów oraz umożliwiające replikację wirusa, znajdują się w regionach E1 - E4 genomu [9]. Podstawową metodą tworzenia rekombinowanych adenowirusów wykorzystywanych w terapii genowej jest delecja regionu E1. Wektory następnych generacji posiadają natomiast dodatkowe delecje w regionach E2, E3 i E4 oraz L1 - L5, które zawierają geny fazy późnej, kodujące białka budujące kapsyd i biorące udział w składaniu wirusa. Stosuje się je w celu zmniejszenia immunogenności oraz wydłużenia ekspresji transgenu [8]. Zaletami wykorzystywania adenowirusów w terapii genowej są: znaczna pojemność wektora oraz DNA wirusa funkcjonujące w postaci episomu, bez integracji z genomem gospodarza. Z wad natomiast można wymienić wysoką immunogenność i krótkotrwały efekt terapeutyczny [1].

Terapia *ex vivo* polega na wyizolowaniu komórek od pacjenta, a następnie poddaje się je modyfikacji genetycznej. W tym celu wykorzystywane są wektory, głównie retrowirusy oraz lentiwirus [4]. Następnie komórki zostają z powrotem wprowadzone do organizmu. W przypadku zastosowania tego rodzaju terapii, w porównaniu z strategią *in vivo*, ograniczone zostają działania niepożądane wynikające z ektopowej transkrypcji terapeutycznego genu [10].

Poza wirusami, wektorami znajdującymi zastosowanie w terapii genowej są polimery, lipidy, peptydy oraz materiały nieorganiczne. W celu zwiększenia skuteczności i obniżenia cytotoksyczności zaczęto stosować również systemy hybrydowe. Aby wymienione wektory mogły dostarczyć terapeutyczny gen do komórek docelowych, muszą spełniać określone wymagania. Odpowiednie właściwości i struktury chemiczne zapewniają stabilność i umożliwiają transport genów. Znaczącą rolę odgrywa również zachowanie określonego stosunku genów do materiału nośnikowego. Wpływ na efektywność ma również rozmiar nanocząsteczek - mniejsze wektory skuteczniej przenikają do komórek. Różnice wpływające

z odmiennych właściwości poszczególnych wektorów umożliwiają wybór nośnika genów, który wywrze najkorzystniejszy wpływ terapeutyczny na określone komórki docelowe. Z racji licznych, potencjalnych zastosowań oraz zróżnicowania grupy niewirusowych wektorów są one przedmiotem licznych badań i wiąże się nadzieję co do ich szerokiego zastosowania w praktyce klinicznej [6].

ZASTOSOWANIE TERAPII GENOWEJ

Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. *spinal muscular atrophy* - SMA) jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie. W przebiegu choroby dochodzi do degradacji neuronów ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego i jąder ruchowych pnia mózgu [11]. Innowacyjną metodą leczenia tej choroby był wprowadzony w Polsce w 2020 roku produkt leczniczy Zolgensma. Jest to lek terapii genowej, który wprowadza do komórek kopię genu SMN1, co zapobiega zanikowi neuronów ruchowych [12].

W Europie częstość występowania SMA wynosi około 1:3 900-16 000 żywych urodzeń [13]. W Polsce natomiast na podstawie danych z 2023 roku, w którym rozpoznano 37 nowych przypadków wśród 272 136 przebadanych noworodków, wynosi ona 1:7000-8000 [14]. Od 2022 na terenie wszystkich województw zostały wprowadzone badania przesiewowe wykrywające rdzeniowy zanik mięśni wśród noworodków, co miało znaczący wpływ na szybkość rozpoznania choroby i wdrożenia odpowiedniego leczenia [15].

Przyczyną rdzeniowego zaniku mięśni jest mutacja genu SMN1. Znajduje się on na długim ramieniu chromosomu 5 wraz z, praktycznie identycznym, genem SMN2. Na skutek ekspresji genu SMN1 powstaje białko pełnowymiarowe, natomiast w przypadku SMN2, w wyniku pominięcia eksonu 7, produkowane są białka krótsze i niestabilne oraz niewielkie ilości białek pełnowymiarowych [16]. Niedobór białka SMN w motoneuronach rdzenia kręgowego prowadzi do ich degeneracji oraz zaburzenia przewodzenia impulsów nerwowych do mięśni szkieletowych, co prowadzi do ich osłabienia [13].

Wyróżniono 5 rodzajów choroby ze względu na wiek wystąpienia objawów oraz ich nasilenie. SMA0 ma charakter prenatalny, można zaobserwować zmniejszoną aktywność ruchową płodu, a u noworodków występuje hipotonia i osłabienie mięśni, w tym również oddechowych, co wiąże się z niewydolnością oddechową i prognozowaną długością życia wynoszącą mniej niż 6 miesięcy [17].

Rdzeniowy zanik mięśni typu 1, inaczej zwany zespołem Werdniga-Hoffmanna, charakteryzuje się takimi objawami jak osłabienie mięśni głowy, twarzy i języka oraz brakiem zdolności samodzielnego siedzenia, które rozwijają się przed ukończeniem 6 miesiąca życia, natomiast niewydolność oddechowa rozwija się przed ukończeniem 2 roku życia [18]. W przypadku SMA2, przed 18 miesiącem życia, pojawia się zmniejszone napięcie mięśni i kifoza piersiowo-lędźwiowa. Dziecko potrafi utrzymać pozycję siedzącą, ale nie jest w stanie samo usiąść [19]. Rdzeniowy zanik mięśni typu 3, inaczej zwany chorobą Kugelberga-Welander, manifestuje się osłabieniem siły mięśniowej, co skutkuje trudnościami w wykonywaniu aktywności ruchowej u dzieci. Początkowe objawy pojawiają się po 18 miesiącu życia i mogą być trudne do zauważenia, ale choroba ta ma postępujący charakter [20]. Natomiast SMA4 można stwierdzić, kiedy choroba objawia się w wieku dorosłym i ma łagodny przebieg. Stwierdzono, że wraz ze wzrostem ilości kopii genu SMN2 przebieg choroby jest łagodniejszy, co również wpływa na jej klasyfikację [16].

Początkowo leczenie rdzeniowego zaniku mięśni miało charakter jedynie objawowy. W zależności od stopnia zaawansowania choroby, stosowało się inwazyjną bądź nieinwazyjną wentylację mechaniczną. Należały one do jednych z podstawowych procedur postępowania w przypadku SMA ze względu na to, że niewydolność oddechowa jest najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu tego schorzenia. W celu poprawy funkcji ruchowych pacjentów stosowano również różnego rodzaju stabilizatory ortopedyczne [21]. Wpływ na rozwój leczenia miało odkrycie, że brak genu SMN1 i ekspresji jego białka jest częściowo rekompensowane przez gen SMN2. Dzięki temu, w 2016 roku zatwierdzono nusinersen, czyli pierwszy lek do leczenia rdzeniowego zaniku mięśni [22]. Mechanizm jego działania polega na supresji splicingu, co zwiększa proporcje utrzymania eksonu 7 w matrycowym RNA dla SMN2. Skutkuje to powstawaniem większej ilości funkcjonalnego białka SMN o pełnej długości [23].

Innowacyjną metodą leczenia SMA był wprowadzony w Stanach Zjednoczonych w 2019 roku lek Zolgensma. W Europie oraz Japonii został on zatwierdzony w 2020 roku [24]. Onasemnogen abeparwovek jest wektorem adenowirusowym serotypu 9 (AAV9), zawierający kopię genu SMN1. Dostarczenie genu do komórek docelowych, umożliwia ekspresję białka warunkującego przeżycie neuronów ruchowych. Lek ten jest wskazany do stosowania u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni z bialleliczną mutacją genu SMN1 i rozpoznanym SMA typu 1 lub posiadających 3 bądź mniej kopii genu SMN2. Podaje się go w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym, a jej objętość dobiera się do masy ciała

pacjenta. Przy stosowaniu Zolgensmy należy rozważyć leczenie immunomodulujące za pomocą glikokortykosteroidów, ze względu na odpowiedź immunologiczną organizmu na kapsyd wektora AAV9. Może ona prowadzić do zwiększenia stężenia troponiny I i aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz zmniejszenia liczby płytek krwi. Biorąc pod uwagę wymienione działania niepożądane, przed podaniem onasemnogenu abeparwówek powinno się oznaczyć powyższe parametry [13]. Na skutek działania leku, w ciągu dwóch pierwszych tygodni po podaniu, pojawiały się również przypadki zakrzepowej mikroangiopatii, objawiającej się małopłytkowością, ostrym uszkodzeniem nerek oraz mikroangiopatią z niedokrwistością hemolityczną [25].

Znaczącą zaletą onasemnogenu abeparwówek, w porównaniu do innych leków stosowanych w rdzeniowym zaniku mięśni, jest jednodawkowy schemat podania w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego. W przypadku nusinersenu podaje się cztery dawki dokanałowo w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, a następnie co cztery miesiące podaje się dawkę podtrzymującą [26]. Wpływ na skuteczność leczenia ma również wiek rozpoznania choroby. Szybsze wdrożenie leczenia ma na celu zatrzymanie procesu degeneracji neuronów ruchowych i ograniczenie wynikających z tego objawów. Największą efektywność stosowanego leczenia obserwuje się w przypadku jego rozpoczęcia przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych. Istotny wpływ na wcześniejsze rozpoznawanie rdzeniowego zaniku mięśni miały wprowadzone badania przesiewowe noworodków [27].

Obecnie lek onasemnogenu abeparwówek jest dostępny jedynie jako produkt pod nazwą Zolgensma - został okrzyknięty jednym z najdroższych leków na świecie, gdyż terapia nim to koszt nawet czterech milionów dolarów amerykańskich. Co jednak warto zauważyć, zważając na schemat podania w postaci jednej dawki, ogólny koszt terapii SMA innymi lekami, które należy przyjmować do końca życia może się okazać ostatecznie wyższy niż preparatem Zolgensma [26]. Dodatkowo, od 2020 zgodnie z zarządzeniem Ministra Zdrowia, jest on całkowicie refundowany w Polsce pod określonymi warunkami w ramach programu lekowego B.102. Jednym z kryteriów jest między innymi wiek poniżej 6 miesięcy w momencie podania leku [28, 29].

Terapia CAR-T

Terapia wykorzystująca chimeryczne limfocyty T (ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*, CAR-T) jest metodą leczenia między innymi ostrej

białaczki limfoblastycznej (ALL), chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) oraz szpiczaka mnogiego (MM) [30]. Polega ona na pobraniu limfocytów T pacjenta i ich modyfikacji za pomocą technik terapii genowej, tak aby mogły one rozpoznawać i zwalczać komórki nowotworowe, a następnie podaniu ich z powrotem do krwioobiegu [31].

W CAR-T terapii wykorzystuje się metody *ex vivo* terapii genowej. Do pobranych limfocytów T, za pomocą wektorów dostarcza się gen w postaci DNA, odpowiedzialny za ekspresję chimerycznych receptorów antygenowych (CAR) [32].

Wektorami wykorzystywanymi jako nośniki genu są między innymi retrowirusy lub lentiwirusy. Charakteryzują się one dużą wydajnością transdukcji, lecz również wysokim kosztem produkcji. Proces ich powstawania jest pracochłonny i wymaga przeprowadzenia testów sprawdzających czy nie zawierają już wirusów zdolnych do replikacji. Innymi wektorami które znajdują zastosowanie w terapii CAR-T są plazmidy. Terapeutyczny gen wstawia się do sekwencji transpozonu na plazmidzie, co skutkuje osiągnięciem efektywności porównywalnej do transdukcji za pomocą wektorów wirusowych [33].

Chimeryczne receptory antygenowe są zbudowane z czterech głównych części. Pierwszą z nich jest domena wiążąca antygen, odpowiedzialna za rozpoznanie i wiązanie antygenów na powierzchni komórek nowotworowych. Przy odpowiednio silnym powinowactwie do antygenów dochodzi do aktywacji limfocytów T niezależnie od głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC). Należy jednak unikać zbyt silnego wiązania antygeny, ponieważ to zjawisko może indukować śmierć limfocytów i wynikające z tego toksyczne działanie. Drugą częścią CAR jest region zawiasowy. Łączy on domenę wiążącą antygen z domeną transbłonową. Dzięki możliwości dostosowania długości można wpływać na funkcjonalność receptorów, poprzez zmiany jego elastyczności, ekspresji oraz siły aktywacji limfocytów T. Kolejnym składnikiem jest domena transbłonowa, która umiejscawia CAR w błonie komórkowej limfocytów T. Jej wpływ na funkcjonowanie chimerycznych receptorów antygenowych w znacznej mierze zależy od właściwości pozostałych składowych budujących ten receptor [34, 35]. Ostatnią częścią jest domena wewnątrzkomórkowa, odpowiedzialna za stymulację cytolizy i wydzielania cytokin promujących apoptozę komórek. Zwiększa ona również proliferację limfocytów T. W zależności od ilości cząsteczek sygnalizacyjnych oraz domen kostymulujących wyróżnia się cztery generację CAR-T. Najczęściej wykorzystywana jest druga generacja, ponieważ cechuje się ona stałością działania oraz skutecznością zastosowania w praktyce klinicznej [36].

Terapia CAR-T wiąże się również z licznymi działaniami niepożądanymi. Należy do nich między innymi zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine Release Syndrome*, CRS). Na skutek proliferacji limfocytów T posiadających chimeryczne receptory antygenowe, dochodzi do nadmiernej reakcji ze strony układu odpornościowego. Wzrasta stężenie takich cytokin jak IL-6, INF- γ , TNF- α , czy IL-2. Pierwsze objawy w postaci gorączki, bólów mięśni i głowy pojawiają się po około 48-72 godzin po infuzji i stopniowo się rozwijają. Do innych objawów w ciężkim przebiegu CRS należy znaczny wzrost markerów stanu zapalnego, rozsiana koagulacja wewnątrznaczyniowa oraz obniżona frakcja wyrzutowa. Większość przypadków ustępuje samoistnie, lecz w niektórych sytuacjach na skutek rozwoju niewydolności wielonarządowej, może być wymagane specjalistyczne leczenie [37]. Innym działaniem niepożądanym jest neurotoksyczność, czyli zespół objawów do którego zalicza się dysfunkcja poznawcza, zaburzenia językowe, śpiączka, drgawki oraz obrzęk mózgu. Jest on powiązany z stężeniem cytokin w organizmie, lecz na chwilę obecną przyczyna choroby nie jest poznana [38]. W przebiegu terapii CAR-T może rozwinąć się również anafilaksja, infekcje, zaburzenia krzepnięcia oraz anemia [39].

Obecnie prowadzone są badania mające umożliwić wykorzystanie terapii CAR-T w leczeniu guzów litych. Największym wyzwaniem jest wybór odpowiedniego antygeny, który występuje na komórkach nowotworowych, lecz jednocześnie nie posiadają go komórki zdrowe [40]. W celu poprawy skuteczności tej metody zastosowano również diagnostykę towarzyszącą w postaci między innymi barwień immunohistochemicznych [41].

W Polsce terapia CAR-T jest refundowana między innymi w ramach programu lekowego B12 oraz B65 w leczeniu chłoniaków złośliwych oraz ostrej białaczki limfoblastycznej [42, 43].

Leczenie ciężkich złożonych niedoborów odporności

Ciężkie złożone niedobory odporności (ang. *Severe Combined Immunodeficiency*, SCID) to grupa zaburzeń genetycznych związanych z zaburzeniami w rozwoju limfocytów T. Częstość występowania to około 1 na 60 000 noworodków na świecie. Większość postaci dziedziczona jest autosomalnie recesywnie (AR-SCID) lub jako sprzężone z płcią (XL-SCID) [5]. Główną przyczyną śmierci dzieci do pierwszego roku życia ze stwierdzonym SCID, które nie otrzymały leczenia, są infekcje [44]. Jest to bardzo heterogenna grupa pod kątem przyczyn, występuje wiele postaci spowodowanych zaburzeniami w różnych miejscach

genomu [5]. Pod kątem badań laboratoryjnych, z odchyień stwierdza się znaczną limfopenię i neutropenię. Możliwościami leczenia SCID jest terapia zastępcza enzymami (ERT), przeszczep komórek macierzystych krwiotwórczych (HSCT) lub terapia genowa.

Terapia genowa w SCID z mutacją RAG-1 polega na zastosowaniu autologicznych hematopoetycznych komórek macierzystych. Nie jest zarejestrowana w Polsce jako metoda leczenia SCID. W Polsce pierwsze zastosowanie terapii genowej u dziecka chorego na SCID miało miejsce w 2024 roku. Pacjentem był pięciomiesięczny chłopiec właśnie z mutacją w genie RAG1. Zastosowano u chłopca chemioterapię, a następnie wprowadzono do jego organizmu zmodyfikowane genetycznie komórki macierzyste [45].

Leczenie postaci SCID niedoboru deaminazy adenozynej (ADA) może być przeprowadzone za pomocą terapii genowej z dużym sukcesem [46]. Wykorzystywane są autologiczne, zmodyfikowane genetycznie komórki CD34+ [47]. Niestety ona również nie jest zarejestrowana w Polsce [48].

PROBLEMY I WYZWANIA ETYCZNE ZWIĄZANE Z TERAPIĄ GENOWĄ

Największą wątpliwość w kontekście rozwoju terapii genowych budzi zastosowanie jej technik w nieetyczny sposób. Poważnym problemem może okazać się wykorzystanie metod terapii genowej w modyfikacji cech u dzieci przed urodzeniem - na przykład wzmacnianie cech pożądanых. Innym aspektem jest kwestia bezpieczeństwa i prywatności danych pacjentów - ujawnienie ich wyników badań może wiązać się z nich dyskryminacją. Co równie ważne, istotnym zagadnieniem jest też kwestia sprawiedliwego dostępu do terapii genowych, szczególnie biorąc pod uwagę ogromne koszty, z jakimi jest związana [49].

Podanie leku zawierającego zmodyfikowany wirus klasy AAV powoduje wytworzenie się u danej osoby odporności na tego wirusa - niestety, niektóre niemowlęta i nawet połowa osób dorosłych ma naturalnie wrodzoną odporność w postaci przeciwciał neutralizujących NAbs. W takich przypadkach zastosowanie leków, których mechanizm opiera się o zmodyfikowanego wirusa, jest bezcelowe [50, 51]. Co równie istotne osoby, które przebyły terapię preparatem Zolgensma, w przyszłości nie będą mogły skorzystać z innych rodzajów terapii, które zawierają wirusa AAV [51]. Kolejnym problemem terapii genowej z wykorzystaniem wirusów AAV9 jest kwestia stosowania jej w życiu płodowym, ponieważ rutynowe zastosowanie tej terapii prenatalnej w SMA może przynieść kolejny

przełom w leczeniu tej choroby, będącej jedną z głównych przyczyn śmierci dzieci spośród chorób dziedzicznych. Pomimo niewątpliwych zalet, takich jak wpływ na neurony przed dojrzaniem bariery krew-mózg, w badaniach na płodach jałginięcych wykazano ograniczenie wzrostu płodów po podaniu dawki AVXS-101 (równoważnej dawce klinicznej) do żyły pępowinowej oraz pewnego ryzyko narażenia matki na toksyczny efekt podanego leku [52].

PODSUMOWANIE

Choroby o podłożu genetycznym, pomimo wielu przełomów, które się dokonywały w obszarach ich diagnostyki i leczenia, wciąż pozostają istotną przyczyną śmierci wśród dzieci. Możemy zaobserwować jak wprowadzenie nowych terapii genowych do rutynowej praktyki klinicznej przyczynia się do lepszego rokowania i podniesienia poziomu życia chorych jak na przykład w przypadku leczenia SMA. Dlatego, mimo licznych obaw i wątpliwości etycznych związanych z rozwojem terapii genowej, jej postępy są ważną częścią rewolucji, która obecnie dzieje się na naszych oczach w obszarze leczenia chorób o podłożu genetycznym.

Techniki terapii genowej dają również drugą szansę pacjentom z niektórymi nowotworami, takimi jak białaczki czy chłoniaki.

REFERENCJE

1. Drewa G. Genetyka medyczna. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2012.
2. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*. 2013;525(2):162-169. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.137>
3. Qi L, Li G, Li P, et al. Twenty years of Gendicine® rAd-p53 cancer gene therapy: The first-in-class human cancer gene therapy in the era of personalized oncology. *Genes Dis*. 2023;11(4):101155. Published October 31, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.101155>
4. Tang R, Xu Z. Gene therapy: a double-edged sword with great powers. *Mol Cell Biochem*. 2020;474(1-2):73-81. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03834-3>
5. Cossu F. Genetics of SCID. *Ital J Pediatr*. 2010;36:76. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-76>

6. Zu H, Gao D. Non-viral vectors in gene therapy: Recent development, challenges, and prospects. *AAPS J.* 2021;23(4):78. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00608-7>
7. Cesur-Ergün B, Demir-Dora D. Gene therapy in cancer. *J Gene Med.* 2023;25(11):e3550. <https://doi.org/10.1002/jgm.3550>
8. Leikas AJ, Ylä-Herttuala S, Hartikainen JEK. Adenoviral gene therapy vectors in clinical use: Basic aspects with a special reference to replication-competent adenovirus formation and its impact on clinical safety. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16519. <https://doi.org/10.3390/ijms242216519>
9. Watanabe M, Nishikawaji Y, Kawakami H, Kosai KI. Adenovirus biology, recombinant adenovirus, and adenovirus usage in gene therapy. *Viruses.* 2021;13(12):2502. <https://doi.org/10.3390/v13122502>
10. Kaufmann KB, Büning H, Galy A, Schambach A, Grez M. Gene therapy on the move. *EMBO Mol Med.* 2013;5(11):1642-1661. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202287>
11. Kędzierska K. Terapia genowa. In: Szczeklik A, ed. *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2015. Available from: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.IX.H.1.2>
12. Novartis Europharm Limited. Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) – Charakterystyka Produktu Leczniczego. 2023. Accessed April 15, 2025. Available from: https://www.novartis.com/pl-pl/sites/novartis_pl/files/Zolgensma_ChPL.pdf
13. Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, Darras BT, Finkel RS. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):52. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00380-8>
14. Kotulska-Jóźwiak K, Gos M, Kostera-Pruszczyk A, et al. Zapewnienie ciągłości i rozwój leczenia rdzeniowego zaniku mięśni w Polsce. *Via Medica.* 2024;34(62):1–4. <https://doi.org/10.5603/cn.101979>
15. Ministerstwo Zdrowia. Rządowy program badań przesiewowych noworodków na lata 2019–2026 – aktualizacja 2025 r. 2025. Accessed April 15, 2025. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2026>

16. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:71. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>
17. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-846. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
18. Audic F, Barnerias C. Spinal muscular atrophy (SMA) type I (Werdnig-Hoffmann disease). *Arch Pediatr*. 2020;27(7S):7S15-7S17. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30271-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30271-2)
19. Cancès C, Richelme C, Barnerias C, Espil C. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 2. *Arch Pediatr*. 2020;27(7S):7S18-7S22. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30272-4](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30272-4)
20. Salort-Campana E, Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr*. 2020;27(7S):7S23-7S28. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30273-6](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30273-6)
21. Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal muscular atrophy. *Semin Pediatr Neurol*. 2021;37:100878. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2021.100878>
22. Hoy SM. Nusinersen: First global approval. *Drugs*. 2017;77(4):473-479. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0711-7>
23. Biogen Netherlands B.V. Spinraza (nusinersen) – Charakterystyka Produktu Leczniczego. 2022. Accessed April 15, 2025. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220131154171/anx_154171_pl.pdf
24. Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Spinal muscular atrophy: The past, present, and future of diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):11939. <https://doi.org/10.3390/ijms241511939>
25. Blair HA. Onasemnogene Apeparvovec: A review in spinal muscular atrophy. *CNS Drugs*. 2022;36(9):995-1005. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00941-1>
26. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy (SMA): A review of current challenges and safety considerations for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma). *Cureus*. 2023;15(3):e36197. <https://doi.org/10.7759/cureus.36197>

27. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy: New phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1-13. <https://doi.org/10.3233/JND-190424>
28. Ustawa z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym. *Dz U.* 2020;poz. 1875 z późn. zm.
29. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.102 – Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (SMA).
30. Chohan KL, Siegler EL, Kenderian SS. CAR-T cell therapy: The efficacy and toxicity balance. *Curr Hematol Malig Rep*
31. Lin H, Cheng J, Mu W, Zhou J, Zhu L. Advances in universal CAR-T cell therapy. *Front Immunol.* 2021;12:744823. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744823>
32. Jogalekar MP, Rajendran RL, Khan F, et al. CAR T-cell-based gene therapy for cancers: New perspectives, challenges, and clinical developments. *Front Immunol.* 2022;13:925985. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.925985>
33. Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch FS. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Curr Opin Biotechnol.* 2018;53:164-181. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.01.025>
34. Dabas P, Danda A. Revolutionizing cancer treatment: A comprehensive review of CAR-T cell therapy. *Med Oncol.* 2023;40(9):275. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02146-y>
35. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 2021;11(4):69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
36. Kowalski T, Nowak A, Wiśniewska M. Bezpieczeństwo i skuteczność protokołu wenetoklaks–rytuksymab po terapii inhibitorem BTK u pacjenta z nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową: opis przypadku. *Hematol Klin Prakty.* 2020;11(3):166–182. <https://doi.org/10.5603/Hem.a2020.0025>

37. Freyer CW, Porter DL. Cytokine release syndrome and neurotoxicity following CAR T-cell therapy for hematologic malignancies. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):940-948. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.025>
38. Gust J, Ponce R, Liles WC, Garden GA, Turtle CJ. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol.* 2020;11:577027. Published December 16, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.577027>
39. Miao L, Zhang Z, Ren Z, Li Y. Reactions related to CAR-T cell therapy. *Front Immunol.* 2021;12:663201. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663201>
40. Wrona E, Potemski P. A novel immunotherapy: The history of CAR T-cell therapy. *Oncol Clin Pract.* 2019;15(4):202–207. <https://doi.org/10.5603/OCP.2019.0016>
41. Ma S, Li X, Wang X, et al. Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors. *Int J Biol Sci.* 2019;15(12):2548-2560. <https://doi.org/10.7150/ijbs.34213>
42. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.12 – Leczenie chłoniaków z komórek B.
43. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.65 – Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL).
44. Heimall J, Cowan MJ. Long-term outcomes of severe combined immunodeficiency: Therapy implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(11):1029-1040. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1381558>
45. Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu. Pionierzy terapii genowej. Accessed April 15, 2025. Available from: <https://www.umw.edu.pl/pl/aktualnosci/pionierzy-terapii-genowej>
46. Secord E, Hartog NL. Review of treatment for adenosine deaminase deficiency (ADA) severe combined immunodeficiency (SCID). *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:939-944. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S350762>

47. Migliavacca M, Barzaghi F, Fossati C, et al. Long-term and real-world safety and efficacy of retroviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *Nat Med.* 2024;30(2):488-497. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02789-4>
48. mp.pl. . Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Accessed April 15, 2025. Available from: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.166.9.1>
49. Brokowski C, Adli M. CRISPR ethics: Moral considerations for applications of a powerful tool. *J Mol Biol.* 2019;431(1):88-101. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.05.044>
50. Pupo A, Fernández A, Low SH, et al. AAV vectors: The Rubik's cube of human gene therapy. *Mol Ther.* 2022;30(12):3515-3541. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.09.015>
51. Fitzpatrick Z, Leborgne C, Barbon E, et al. Influence of pre-existing anti-capsid neutralizing and binding antibodies on AAV vector transduction. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018;9:119-129. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.02.003>
52. Borges B, Varthaliti A, Schwab M, et al. Prenatal AAV9-GFP administration in fetal lambs results in transduction of female germ cells and maternal exposure to virus. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2024;32(2):101263. Published May 4, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2024.101263>

TECHNOLOGIA CRISPR-CAS9 JAKO POTENCJALNA TERAPIA MUKOWISCYDOZY

Rafał Wąsek, Patrycja Maj, Anna Lis, Kazimierz Kukła

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

Abstrakt: Mukowiscydoza (*Cystic fibrosis* – CF) jest jedną z najczęściej występujących śmiertelnych chorób genetycznych. Powikłania płucne CF warunkują 90% zgonów wśród pacjentów cierpiących na CF. Głównymi ograniczeniami aktualnych terapii CF jest brak skuteczności leków na wszystkie warianty mutacji CFTR. Przełomem w poszukiwaniu skuteczniejszego leczenia CF może okazać się edycja genów wykorzystująca CRISPR-Cas9. Technologia CRISPR-Cas9 dzięki swojej precyzyjności i efektywności edycji genów mogłaby przynieść znaczne poprawy skuteczności leczenia CF. W terapii CF z wykorzystaniem CRISPR-Cas9 możliwa jest korekcja mutacji w genie CFTR co umożliwia nie tylko złagodzenie objawów, ale również korekcję przyczyny CF. Możliwości terapeutyczne CRISPR-Cas9 w terapii CF zostały udowodnione poprzez korekcję delekcji F508 w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Przy wykorzystaniu CRISPR-Cas9 udało się przywrócić prawidłowe funkcjonowanie CFTR do 40.2%, 74%, 88% wartości prawidłowo funkcjonujących CFTR. Wykazano również częściowe przywrócenie prawidłowych funkcji CFTR wraz z równoległym obniżeniem aktywności nabłonkowych kanałów Na⁺ w rzadszych wariantach CF. Udowodniono możliwość dokonania edycji genów za pomocą CRISPR-Cas9 w warunkach in vivo. Aktualnie największym ograniczeniem CRISPR-Cas9 jest skuteczność dostarczania kompleksów CRISPR-Cas9 do komórek. Brakuje również danych na temat długofalowych skutków terapii CRISPR-Cas9 oraz mutacji off-target, co wymaga prowadzenia dalszych badań z wykorzystaniem technologii CRISPR-Cas9.

Słowa kluczowe: Mukowiscydoza, CRISPR-Cas9, Terapia genowa

Abstract: Cystic fibrosis (CF) is one of the most common, lethal genetic disease in the world. Respiratory complications are leading cause of mortality in 90% of patient with CF. Main limitations in treatment of CF is lack of effective medication for all mutation variants. Breakthrough in finding effective treatment of CF may be gene editing using CRISPR-Cas9. Thanks to precision and efficiency CRISPR-Cas9 technology could increase effectiveness of CF treatment. In therapy of CF by using CRISPR-Cas9 possible is correcting mutation in CFTR gene which not only can moderate symptoms but also correct the cause of the disease. Therapeutic applications of CRISPR-Cas9 has been proven by correction of F508 deletion in peripheral blood mononuclear cells.

By using CRISPR-Cas9 restoration of functionality CFTR has been achieved in 40,2%, 74%, 88% in comparison with physiological CFTR. Partial restoration of CFTR functionality with simulations decreasing activity of epithelial Na⁺ canals has been achieved in more rare variants of CF. Gene editing applications of CRISPR-Cas9 has been proven on in vivo models. Currently the most prominent limitation of CRISPR-Cas9 is effective delivering CRISPR-Cas9 complexes to cells. There are no data regarding long-term results of CRISPR-Cas9 therapy or off-target mutations which requires continuation of research using CRISPR-Cas9 technology.

Keywords: Cystic fibrosis, CRISPR-Cas9, Gene therapy

WSTĘP

W ciągu ostatnich dekad nastąpił ogromny rozwój biologii molekularnej i genetyki. Umożliwiło to opracowanie terapii genowych, stanowiących jedno z najważniejszych osiągnięć współczesnej medycyny. Terapie genowe poprzez możliwość bezpośredniej ingerencji w materiał genetyczny pacjenta, otworzyły nowe perspektywy leczenia schorzeń uwarunkowanych genetycznie [1]. Pomimo początkowych obiecujących wyników szybko ujawniły się ograniczenia terapii genowej w postaci niskiej skuteczności, problemu z precyzją działania oraz ryzyka działań niepożądanych. W odpowiedzi na te wyzwania naukowcy zaczęli poszukiwać bardziej selektywnych, efektywniejszych i bezpieczniejszych narzędzi modyfikacji genomu [2]. Przełomem na tym polu okazało się odkrycie technologii CRISPR-Cas9, która dzięki swojej prostocie oraz precyzji zrewolucjonizowała podejście do terapii genowych [3]. System CRISPR został odkryty w latach 80. XX wieku jako fragment powtarzalnych sekwencji DNA w genomie bakterii [4]. Kluczowy moment w rozwoju technologii CRISPR nastąpił w 2012 roku gdy Jennifer Doudna i Emmanuelle Charpentier opisały możliwość wykorzystania CRISPR-Cas9 do precyzyjnej edycji DNA co przyniosło im Nagrodę Nobla w 2020 roku [5]. Mechanizm CRISPR pozwala na precyzyjne przecięcie i modyfikację określonych fragmentów genomu [6]. Technologia CRISPR pozwala na naprawę uszkodzonych genów dając nadzieję na trwałe wyleczenie wielu chorób genetycznych. W kontekście terapii genowej potencjał CRISPR-Cas9 obejmuje leczenie szerokiego spektrum chorób genetycznych. Zaliczamy do nich nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby neurologiczne, choroby wątroby, anemię Fanconiego, zakażenia wirusem HIV lub HCV oraz dystrofię mięśniową Duchenne’a. Wśród potencjalnych zastosowań CRISPR-Cas9 szczególnie uwagę zwraca możliwość wykorzystania w leczeniu mukowiscydozy stanowiącej jedną z najczęstszych chorób genetycznych [1, 7, 8, 9].

MUKOWISCYDOZA – PATOFIZJOLOGIA ORAZ OBRAZ KLINICZNY

Mukowiscydoza (*cystic fibrosis* - CF) to jedna z najczęściej rozpoznawanych chorób genetycznych. CF jest postępującą, przewlekłą chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny [10, 11]. Zmiany chorobowe w jej przebiegu wynikają z zaburzonego wydzielania gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Prowadzi to do gromadzenia się gęstego i lepkiego śluzu w narządach. Skutkuje to przewlekłymi infekcjami i niewydolnością płuc, niedrożnością przewodów trzustkowych, zaburzeniami trawienia, cholestazą, włóknieniem wątroby, zespołem złego wchłaniania, cukrzycą, osteopenią, przewlekłym zapaleniem zatok czy niepłodnością [12, 13, 14, 15]. Według danych z 2022 roku liczba potwierdzonych przypadków CF wynosi 105 352 w skali światowej. Jest ona najczęściej diagnozowana wśród rasy kaukaskiej [16]. Najczęstszą mutacją odpowiadającą za około 85% przypadków CF jest delecja trójki nukleotydów – CCA w łańcuchu DNA. To prowadzi do braku fenyloalaniny w pozycji 508 (F508del) białka CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR), które tworzy kanał chlorkowy w błonie komórkowej [17, 18]. Białko CFTR należy do rodziny transporterów ABC (*ATP-binding cassette transporter*), które wykorzystują ATP (*Adenozynotrifosforan* - ATP) do przenoszenia małych cząsteczek, jonów, leków, białek czy cukrów przez błony komórkowe [19]. Gen CFTR zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 7 (7q31.2) [20]. Zidentyfikowano około 2000 wariantów genetycznych tego genu z czego ponad 300 jest uznawanych za powodujących CF. Badacze sklasyfikowali mutacje w sześciu klasach ze względu na ich wpływ na białko CFTR [21, 22]. Klasa I to mutacje powodujące wstrzymanie produkcji białka CFTR. Klasa II to mutacje skutkujące niewłaściwym fałdowaniem i transportem białka CFTR do powierzchni apikalnej komórek nabłonkowych. Charakterystycznym przykładem mutacji klasy II jest F508del. Klasa III to mutacje prowadzące do upośledzenia bramkowania kanału jonowego, podczas gdy klasa IV to mutacje skutkujące zmniejszonym przepływem jonów przez kanał CFTR. Klasa V to mutacje zmniejszające ilość produkowanego białka CFTR. Mutacje powodujące zmniejszone zatrzymywanie się białka na powierzchni komórki są zaliczane do klasy VI [18, 23, 24, 25]. U dorosłych pacjentów najpoważniejsze konsekwencje CF dotyczą układu oddechowego. Powikłania płucne związane z nieprawidłową funkcją białka CFTR stanowią główną przyczynę zgonu u 90% chorych na CF [26]. Białko CFTR, które transportuje jony chlorkowe i wodorowęglanowe przez nabłonek dróg oddechowych reguluje także wchłanianie sodu

i nawilżenie powierzchni dróg oddechowych [12]. Dysfunkcja nabłonka oddechowego prowadzi do zaburzeń wydzielania anionów i nadmiernego wchłaniania jonów sodu oraz odwodnienia nabłonka, co zaburza mechanizmy oczyszczania śluzowo-rzęskowego [27]. Skutkiem tych zmian są przewlekłe zakażenie bakteryjne, utrzymujący się stan zapalny oraz gromadzenie się gęstej, ropnej wydzieliny, prowadzące do rozstrzenia oskrzeli i niewydolności płuc [28]. Typowe objawy oddechowe obejmują przewlekły, mokry kaszel, rozdęcie pól płucnych widoczne na zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej oraz obniżoną natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (*Forced Expiratory Volume in 1 second - FEV₁*) [29, 30]. Rozpoznanie CF stawia się w przypadkach: dodatniego wyniku badania chlorków w pocie ≥ 60 mmol/l u pacjenta z charakterystycznym fenotypem czy w ramach badań przesiewowych noworodków lub na podstawie obecności dwóch mutacji powodujących CF w przypadku, gdy wynik badania chlorków w pocie znajduje się w zakresie pomiędzy 30-59 mmol/l [31]. W wielu europejskich krajach wprowadzono badania przesiewowe noworodków, co pozwala na zastosowanie odpowiednio wczesnego leczenia i zapewnienie wyższej jakości i długości życia [32, 33].

Obecnie terapia pacjentów z CF skupia się na leczeniu objawowym, które obejmuje antybiotyki, leki mukolityczne, leki rozszerzające oskrzela oraz suplementy przeciwdziałające niedożywieniu. Niedawno wprowadzono nowe terapie mające na celu przywrócenie prawidłowej funkcji białka CFTR. Wśród nich znajdują się cztery modulatory CFTR działające jako korektory i potencjatory [34]. Mają one jednak pewne ograniczenia. Występują interakcje z innymi lekami, induktorami i inhibitorami CYP3A oraz skutki uboczne w tym podwyższony poziom transaminaz, zaćma, ból gardła i infekcje górnych dróg oddechowych. Zarejestrowano także ograniczoną efektywność leczenia modulatorami u młodszych pacjentów. Ponadto, ze względu na skomplikowaną strukturę białka CFTR, które posiada wiele domen wymagających odpowiedniego fałdowania, żaden pojedynczy korektor nie jest w stanie naprawić wszystkich błędów w fałdowaniu tego białka. W związku z tym, aby uzyskać optymalny efekt terapeutyczny, konieczne jest stosowanie kombinacji leków [35, 36, 37]. Skuteczność modulatorów CFTR jest też ograniczona do określonych mutacji. Większość z nich koncentruje się na korekcie mutacji F508del. W rezultacie 10%-18% pacjentów nie ma dostępu do żadnej terapii ukierunkowanej na CFTR. Odsetek ten jest jeszcze wyższy w krajach, gdzie mutacja F508del występuje rzadziej, takich jak Brazylia, Izrael, Włochy czy Turcja. Dlatego też poszukiwane są alternatywne strategie leczenia [34]. W przeciwieństwie do modulatorów CFTR, które działają tylko na

określone mutacje, interwencje genetyczne mają potencjał do korygowania dowolnej zmiany leżącej u podstaw choroby. Jedną z terapii genowych rozważnych w kontekście terapii CF jest CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly-Interspaced Short Palindromic Repeats - CRISPR*). Technika CRISPR-Cas9 ma potencjał na trwałe wyleczenie pacjenta z CF [38].

SYSTEM CRISPR JAKO POTENCJALNA TERAPIA GENOWA

Terapia genowa to innowacyjna metoda leczenia, która polega na wprowadzaniu, modyfikowaniu lub naprawianiu materiału genetycznego w komórkach pacjenta [39]. Jednym z rozwijających się obszarów terapii genowej jest metoda CRISPR. Metoda ta jest wszechstronnym narzędziem inżynierii genetycznej, wykorzystywanym w celu manipulacji genomem. CRISPR odnosi się do zróżnicowanej rodziny systemów adaptacyjnych bakterii i archeonów, które służą obronie przed obcym materiałem genetycznym [40,41,42,43]. Cascade to wielobiałkowy kompleks połączony z cząsteczką RNA, który pełni funkcję w procesie rozpoznawania i neutralizacji obcego DNA. Składa się z kilku białek Cas [44]. Białka Cas to enzymy związane z systemem CRISPR. Pełnią różne funkcje, m.in. w rozpoznawaniu, przecinaniu i modyfikowaniu DNA. Najbardziej poznane białka Cas to Cas3, Cas9, Cas12 i Cas13 [45]. Mechanizm edycji genomu z wykorzystaniem systemu CRISPR-Cas9 opiera się na precyzyjnym rozpoznawaniu i przecinaniu docelowego DNA przy pomocy przewodnika RNA i enzymu Cas9. Przewodnik RNA (*sgRNA*) składa się z dwóch kluczowych elementów: CRISPR RNA (*crRNA*) oraz transaktywującego CRISPR RNA (*tracrRNA*) [39]. *crRNA* zawiera około 18–20 nukleotydów i pełni funkcję sekwencji rozpoznawczej, która poprzez komplementarne parowanie zasad wiąże się z docelowym DNA. *tracrRNA* stabilizuje kompleks i umożliwia aktywację enzymu Cas9. Proces edycji DNA z wykorzystaniem CRISPR-Cas9 obejmuje trzy główne etapy. Są to rozpoznanie sekwencji docelowej, rozszczepienie dwuniciowego DNA i naprawa uszkodzonego DNA [46]. Etap pierwszy rozpoczyna się skanowaniem genomu przez kompleks *sgRNA*-Cas9 w poszukiwaniu sekwencji docelowej. Kluczowym elementem dla skutecznego rozpoznania jest obecność motywu PAM (*protospacer-adjacent motif – PAM*) [47]. Protospacer to krótki fragment DNA, pochodzący z materiału genetycznego wirusa lub plazmidu, który jest włączany do sekwencji CRISPR. Służy jako zapis obcej informacji genetycznej, umożliwiający późniejsze rozpoznanie i degradację wirusowego DNA. Jeśli sekwencja docelowa jest komplementarna do *crRNA* i znajduje się tuż przed PAM, następuje jej

związanie z kompleksem Cas9–sgRNA. Etap drugi polega na zmianie konformacji Cas9. Umożliwia to działanie dwóch domen nukleazowych Cas9 HNH i RuvC. Domena HNH przecina jedną nić DNA, a RuvC komplementarną nić DNA, tworząc pęknięcie dwuniciowe. Cięcie następuje zazwyczaj w trzeciej parze zasad powyżej PAM. Pozwala to na precyzyjne wprowadzanie zmian w genomie. W ostatnim etapie pęknięcie dwuniciowe jest naprawiane przez mechanizmy komórkowe. Najczęściej wykorzystywanym szlakiem jest niehomologiczne łączenie końców, które prowadzi do bezpośredniego łączenia przeciętych końców DNA. Często skutkuje to insercjami lub delecjami. Może to prowadzić do utraty funkcji genu. Alternatywnie w obecności homologicznej matrycy DNA, możliwa jest naprawa z wykorzystaniem rekombinacji homologicznej. Umożliwia to precyzyjną edycję genomu poprzez wprowadzenie specyficznych mutacji lub nowych sekwencji. Wybór szlaku naprawy zależy od typu komórki, fazy cyklu komórkowego oraz dostępności matrycy homologicznej [48]. System CRISPR-Cas można podzielić na klasę I i II. Do klasy I zalicza się typ I, III i IV, a do klasy II typ II, V i VI. Klasa I charakteryzuje się obecnością wieloskładnikowych kompleksów białkowych do cięcia DNA. Przykładem typu I jest CRISPR-Cas3. Wykorzystuje on kompleks Cascade do rozpoznawania DNA oraz białko Cas3 do jego degradacji. Przykładem typu III jest CRISPR-Cas10. Jest on zdolny do cięcia zarówno DNA jak i RNA. Klasa II zawiera systemy z pojedynczym białkiem Cas, które przeprowadza cięcie DNA. Przykładem typu II jest CRISPR-Cas9. Ten system jest najbardziej znany. Przykładem typu V jest CRISPR-Cas12. Wykorzystywany jest w diagnostyce molekularnej [49]. Technologia CRISPR ma ogromny potencjał w medycynie. Oferuje nowe możliwości leczenia chorób genetycznych, nowotworowych oraz wirusowych [50,51]. Dzięki swojej precyzyjności i efektywności edycji genów, CRISPR może zrewolucjonizować podejście do leczenia wielu dotychczas nieuleczalnych chorób. Jedną z chorób, w których CRISPR mógłby przynieść znaczne poprawy skuteczności leczenia jest CF. W terapii CF z wykorzystaniem CRISPR możliwa jest korekcja mutacji w genie CFTR, w tym usunięcie mutacji F508del, która zaburza funkcję kanału jonowego. Przy użyciu rekombinacji homologicznej można precyzyjnie naprawić sekwencję DNA. Przywraca to prawidłową ekspresję i działanie CFTR. Alternatywnie można zwiększyć ekspresję funkcjonalnej wersji genu, co poprawiłoby transport jonów chlorkowych. Takie działanie może prowadzić do złagodzenia objawów choroby oraz poprawy jakości życia pacjentów [52]. W przypadku terapii CF wykorzystanie metody CRISPR jest wciąż w fazie badań i wiąże się z wieloma wyzwaniami. Jest natomiast okazją do skorygowania przyczyny leżącej u podstaw tej choroby [53].

AKTUALNE DOŚWIADCZENIA WYKORZYSTANIA CRISPR-CAS9 W TERAPII CF

Badanie przeprowadzone przez Uniwersytet Stanford jest jednym z badań podejmujących ocenę możliwości wykorzystania metody CRISPR w terapii CF. Mutacją na której skupili się badacze to F508del. Badacze w terapii ex vivo mutacji CFTR wykorzystali komórki macierzyste dróg oddechowych pobranych z zatoki klinowej oraz zatok przynosowych oraz pobrali ludzkie komórki nabłonka oskrzelowego (*human bronchial epithelial cells* - HBEC). Pobrane komórki macierzyste oznaczyli jako macierzyste komórki podstawne górnych dróg oddechowych (*upper airway basal stem cells* - UABC). Grupę kontrolną stanowiły komórki od osób niechorujących na CF. Grupa badana składała się z komórek pobranych od 11 pacjentów z CF. Komórki zostały pobrane od pacjentów z grupy kontrolnej jak i badanej podczas zabiegów endoskopowych zatok. W terapii genowej wykorzystano CRISPR-Cas9 oraz dwa wektory podobne do adenowirusa (*adenovirus-associated virus* - AAV). AAV transportowały obie połówki CFTR cDNA. Ocenę skuteczności terapii badacze dokonali na podstawie oceny intensywności prązków oraz natężenia prądów jonowych. Poprzez immunoblotting w zmodyfikowanych komórkach z CF wykazano większą intensywność prąжка C w porównaniu do niezmodyfikowanych komórek z CF. Pokazuje to, że w zmodyfikowanych komórkach z CF ekspresji ulegnie bardziej dojrzałe CFTR niż w niezmodyfikowanych komórkach z CF. W ocenie natężenia prądów jonowych wykorzystano selektywny inhibitor CFTR 172. Zmodyfikowane UBAC z CF miały natężenie prądu jonowego równe 14 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, co stanowiło 74% natężenia zmierzonego w komórkach grupy kontrolnej. Niezmodyfikowane UBAC miały natężenie prądu jonowego równe 1 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. W grupie zmodyfikowanych HBEC z CF natężenie prądu jonowego wyniosło 17 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Stanowi to 88% natężenia prądu jonowego zmierzonego w grupie kontrolnej. Niezmodyfikowane HBEC uzyskały wynik równy 2 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Wykazano zasadniczy wzrost natężenia prądu jonowego w CFTR zmodyfikowanych UBAC z CF względem CFTR niezmodyfikowanych UBAC z CF. Wartość współczynnika p dla tego porównania była równa 0,0085. Grupa zmodyfikowanych HBEC z CF wykazała znaczący wzrost wartości natężenia prądu jonowego względem grupy niezmodyfikowanych HBEC z CF. Wniosek był poparty wartością współczynnika p poniżej 0,0001. Badacze doszli do konkluzji, że wykorzystując terapię CRISPR w warunkach ex vivo można przywrócić prawidłową funkcję białka CFTR w komórkach pacjentów chorujących na CF [54].

Badania wykorzystania terapii genowych w CF skupia się nie tylko na najczęstszych mutacjach, ale również na ocenie skuteczności terapii CRISPR w terapii rzadszych wariantów CF. Badacze skupili się na mutacji c.3178-2477C>T. Komórki podstawne nabłonka wykorzystane w badaniu zostały pobrane od dawców będących homozygotami c.3178-2477C>T. Badacze do modyfikacji komórek wykorzystali nanokompleksy powstałe z połączenia Cas9/gRNA rybonukleoprotein z bifunkcyjnymi peptydami i lipidami. Obecność w nanokompleksie peptydów i lipidów umożliwia interakcje z receptorami na powierzchni komórki docelowej oraz elektrostatyczne pakowanie rybonukleoprotein. Ocenę skuteczności przywrócenia prawidłowych funkcji CFTR badacze ocenili porównując elektrofizjologię zmodyfikowanych i niezmodyfikowanych komórek z CF oraz normalnych komórek nabłonka oddechowego (*normal human bronchial epithelia - NHBE*). W porównaniu elektrofizjologii komórek badacze skupili się na inhibicji jak i stymulacji CFTR. Wartością porównawczą była inhibicja przepływu w krótkim obwodzie (*Isc*), co odzwierciedla aktywność nabłonkowych kanałów Na⁺. Do aktywacji CFTR wykorzystano forskoline oraz izobutylo-metyloksantynę (*Isobutylmethylxanthine - IBMX*). W komórkach zmodyfikowanych wzrost *Isc* wyniósł 5,7 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ i był znacznie większy niż w komórkach niezmodyfikowanych, gdzie wzrost *Isc* był równy 3,3 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, gdzie wartość $p < 0,05$. Komórki zmodyfikowane miały mniejszą wartość *Isc* niż NHBE, gdzie współczynnik p ma wartość poniżej 0,05. Do inhibicji badacze wykorzystali selektywny inhibitor CFTR 172. W grupie komórek zmodyfikowanych z CF *Isc* zmniejszył się o 7,8 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, gdzie w grupie niezmodyfikowanych komórek z CF *Isc* uległo zmniejszeniu o 2,1 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Wyniki prezentują istotne obniżenie *Isc* po inhibicji CFTR co potwierdza wartość $p < 0,05$. Przedstawione wyniki pokazują, że częściowe przywrócenie prawidłowych funkcji CFTR wraz z równoległym obniżeniem aktywności nabłonkowych kanałów Na⁺ jest możliwe w rzadszych wariantach CF [55].

Poza badaniami skupiającymi się na modyfikacji komórek *ex vivo* są równolegle prowadzone prace nad modyfikowaniem komórek techniką CRISPR-Cas *in vivo*. W uniwersytecie Iowa przeprowadzono badanie sprawdzające możliwość transportowania białek i rybonukleoprotein do komórek *in vivo*. Badacze wykorzystali do badań *in vivo* dwa różne kompleksy. Jeden był zbudowany z zielonego fluorescencyjnego białka (*green fluorescent protein - GFP*) oraz białka Shuttle 10 (*S10*). Drugi kompleks składał się z Cas9 i S10. Grupa badana składała się z modeli zwierzęcych w obu próbach. Pierwszy kompleks został wykorzystany do oceny możliwości dostarczenia białka do komórek dróg oddechowych.

Wykorzystano do tego dorosłe myszy BALB/c. Myszom podawano jedną lub dwie dawki zawierające kompleks GFP i S10 w przedziale 8 godzin. Oceny dokonano na podstawie obserwacji rozkładu GFP w nabłonku dróg oddechowych. Wydajność transdukcji w górnych drogach oddechowych wynosiła dla pojedynczej dawki 27%, z kolei dla podwójnej dawki 46%. W przypadku dolnych dróg oddechowych wydajność transdukcji wyniosła dla pojedynczej dawki 32%, a dla podwójnej dawki 30%. Druga próba przebiegła z wykorzystaniem kompleksu Cas9 i S10. Założeniem tej próby było sprawdzenie możliwości edycji genów *in vivo*. Wykorzystanym modelem zwierzęcym były myszy ROSAmT/mG, które wykazywały ekspresję fluorescencji tdTomato w loci Rosa26. Usunięcie przy pomocy Cas9 sekwencji tdTomato skutkuje w komórkach ekspresją GFP. Dzięki temu badacze mogli ocenić skuteczność stosowanej terapii. Badacze zaobserwowali wydajność edytowania w górnych drogach oddechowych na poziomie 13% oraz w dolnych drogach oddechowych na poziomie 12%. Prezentowane wyniki badania pokazują, że wykorzystując metodę CRISPR wraz z białkami Shuttle możliwe jest dokonanie edycji genów w warunkach *in vivo* [56].

Innym badaniem podejmując kwestię oceny możliwości odnowy prawidłowego funkcjonowania białka CFTR jest badanie przeprowadzone przez M. Bulcaen wraz ze współpracownikami. Mutacją CF jaką analizowali byli L227R oraz N1303K. Do badań zostały wykorzystane HBEC pobrane z zatok przynosowych. Do edycji materiału genetycznego wykorzystano metodę edycji *prime* (*Prime Editing – PE*) trzeciej generacji. W ocenie funkcji CFTR badacze użyli pomiaru przepływu w krótkim obwodzie komorą Ussing’a. W grupie zmodyfikowanych komórek z mutacją L227R po stymulacji forskoliną natężenie prądu jonowego wyniosło 13,3 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ oraz po inhibicji selektywnym inhibitorem CFTR 172 pomiar natężenia wyniósł 14 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Pomiar natężenia prądu jonowego dla zmodyfikowanych komórek z N1303K wyniósł 1,03 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Dokonano porównania wyników pomiarów przepływu w krótkim obwodzie komórek zmodyfikowanych z grupy N1303K i L227R, z komórkami od dawców z dzikim typem (*wild type* - WT) CFTR. Grupa L227R uzyskała przepływ równy 29,4% uzyskanego w grupie WT, gdzie grupa N1303K uzyskała 2,3% przepływu grupy WT. Badacze również porównali jaki odsetek korekcji genomu udało im się uzyskać w zmodyfikowanych komórkach w porównaniu z NHBE. Odsetek korekcji genomu jaki badaczom udało się wykryć to 1,27% w grupie L227R oraz 0,57% w N1303K. Z tych wyników badacze zaobserwowali korelację między korekcjami genomu oraz poprawami funkcji komórek w hodowlach komórek odpowiadających na terapię PE. Współczynnik p był równy 0,003 [57].

Brakuje wydajnych nośników dostarczania systemu CRISPR/CAS w celu osiągnięcia skutecznej korekcji genu w terapiach leczenia CF. Naukowcy z Centrum Medycznego Uniwersytetu Teksasńskiego Południowo-Zachodniego w Dallas przetestowali metodę selektywnego ukierunkowania na narządy (*Lung Selective Organ Targeting - Lung SORT*) nanocząsteczek lipidów (*Lipid Nanoparticles – LNP*). Pozwala ona na efektywne dostarczanie składników CRISPR do komórek podstawnych i komórek nabłonka oddechowego u pacjentów i zwierząt z CF. W badaniu do stabilizacji Lung SORT LNP wykorzystano 1,2-dioleilo-3-trimetoloamino propan (*1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane – DOTAP*). W zależności od warunków eksperymentu stężenie molowe DOTAP w mieszaninie LNP było różne. Do eksperymentu w warunkach *ex vivo* stężenie molowe DOTAP w mieszaninie LNP wynosiło 10% (*10 mole% DOTAP LNP – DOTAP10 LNP*), a do warunków *in vivo* stężenie molowe DOTAP wynosiło 40% (*40 mole% DOTAP LNP – DOTAP40 LNP*). Badania przeprowadzono na dwóch eksperymentach.

Celem pierwszego badania było określenie i potwierdzenie skuteczności DOTAP40 LNP w korekcji zmutowanego genu. Badanie przeprowadzono na myszach z homozygotyczną mutacją G542X genu CFTR w komórkach podstawnych płuc. Stanowiły one grupę badaną. Grupą kontrolną były komórki podstawne płuc, które nie zostały poddane terapii naprawczej. W badaniu uzyskano korekcję mutacji na poziomie 2,34% w materiale genetycznym komórek pobranych z płuc zwierząt. Najlepszy stosunek osiągnięto przy stosunku wagowym 20:1, całkowite lipidy: całkowity kwas nukleinowy. Wysoka istotność statystyczna $p=0,0168$ potwierdza, że korekcja mutacji została dokonana w znaczącym stopniu.

Drugi eksperyment oceniał skuteczność DOTAP10 LNPs w korekcji homozygotycznej mutacji F508del w komórkach nabłonka oskrzelowego. HBEC zostały pobrane od pacjentów z CF. Grupę badaną stanowiły HBEC poddane terapii. Grupy kontrolne obejmowały nieleczone HBEC oraz komórki WT o poprawnej aktywności CFTR. Efektywne dostarczenie ładunku RNA do komórek wskazuje silna fluorescencja mCherry po transfekcji DOTAP10. Ekspresję białka CFTR po korekcji potwierdzono metodą Western blot, którego nie wykryto w grupie kontrolnej. Wykazano korekcję genu na poziomie 16%. Porównano przepływy jonów chlorkowych w czasie między komórkami leczonymi terapią DOTAP10 LNP, a komórkami z grupy kontrolnej. Komórki z grupy badanej wykazały aktywność transportu jonów chlorkowych na poziomie $22,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2\cdot\text{min}$. W grupach kontrolnych kanały CFTR osiągnęły wartość transportu

anionów chlorkowych odpowiednio w grupie WT równą $20,6 \mu\text{A}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$ oraz nieleczonej HBE wynoszącą $10,6 \mu\text{A}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$. W porównaniu grupy badanej i kontrolnych wykazano znaczącą poprawę funkcjonowania CFTR w komórkach HBE pobranych od pacjentów z CF. Wartość współczynnika p równa 0,0004 potwierdza, że korekcja mutacji została dokonana w znaczącym stopniu.

W obu eksperymentach wykazano naprawę genów CFTR, przywrócenie funkcji transportu anionów chlorkowych do poziomu porównywalnego z komórkami WT. Sugeruje to funkcjonalną skuteczność terapii. Wyniki te potwierdzają, że CRISPR stanowi skuteczne rozwiązanie w terapii genowej CF. Pokazano również jak istotny jest odpowiedni dobór składników CRISPR [58].

Jednym z pierwszych doświadczeń z użyciem CRISPR była modyfikacja genetyczna w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (*Peripheral Blood Mononuclear Cells - PBMC*), w celu korekcji mutacji F508del w genie CFTR. W celu ukierunkowania systemu CRISPR na mutację F508del, zaprojektowano dwa pojedyncze przewodniki RNA: gRNA1 i gRNA2. W badaniu wzięło udział 3 pacjentów z mutacją F508del ze szpitala dziecięcego w Teheranie. Komórki PBMC pobrano z krwi obwodowej pacjentów chorych na CF. Transfekcję PBMC przeprowadzono przy użyciu wektora PMAX-GFP i nośnika wektorów CRISPR w obecności zielonego białka fluorescencyjnego. Szybkość transfekcji komórek oceniano za pomocą mikroskopu fluorescencyjnego po 48, 72 i 120 godzinach. Na koniec wyekstrahowano genomowe DNA i powielono metodą reakcji łańcuchowej polimerazy, PCR (*Polymerase Chain Reaction – PCR*). Wyniki badania wykazały, że procentowy wzrost transfekcji w trzech próbkach wyniósł od 2% do 3% po 24 godzinach, 50% po 72 godzinach, aż do 80% po 120 godzinach. Analiza sekwencjonowania Sangera potwierdziła korektę mutacji u 33% próbek PBMC. Dodatkowo wyniki porównano z bazą Krajowego Centrum Informacji Biotechnologicznej (*National Center for Biotechnology Information - NCBI*), gdzie potwierdzono zmianę sekwencji ctt na cttt. Pokazuje to skuteczność metody CRISPR jako terapii genowej w leczeniu CF [59].

Badanie przeprowadzone przez amerykańskich naukowców dotyczyło zastosowania technologii CRISPR w korekcji ekspresji białka CFTR oraz przywróceniu funkcjonalności kanału jonowego. W eksperymencie wykorzystano metodę edycji zasad adeninowych (*Adenine base editing - ABE*). Opiera się ona na utworzeniu kompleksu CRISPR połączonym z enzymem deaminazy adeninowej DNA, co umożliwia konwersję A>G.

Celem było skorygowania mutacji CF 2789+5G>A. Mutacja ta jest jedną z najczęstszych zmian genetycznych powodujących nieprawidłowy splicing w CF.

Eksperyment przeprowadzono na pierwotnych komórkach nabłonkowych dróg oddechowych uzyskanych od pacjentów z CF, którzy byli nosicielami mutacji 2789+5G>A oraz F508del. Grupę kontrolną stanowiły NHBE niewykazujące mutacji w genie CFTR. Analiza RT-PCR wykazała 65% redukcję nieprawidłowego mRNA oraz ponad 70% wzrost prawidłowego transkryptu CFTR po zastosowaniu CRISPR ABE. Analiza Western blot ujawniła 4,5-krotny wzrost ekspresji CFTR w komórkach poddanych terapii ABE w porównaniu do grupy kontrolnej. Analiza ANOVA wykazała, że efekt terapeutyczny CRISPR ABE był wysoce znaczący w porównaniu do nieleczonych komórek ($p < 0,001$) [60].

Eksperyment przeprowadzony przez naukowców z Teksasu w 2020 roku, wykazał skuteczność technologii CRISPR w korekcji mutacji F508del genu CFTR oraz przywrócenie funkcjonalności białka CFTR. Grupę badawczą stanowiły komórki nabłonkowe dróg oddechowych pacjentów z CF. Grupą kontrolną były NHBE. Materiał biologiczny uzyskano z Uniwersytetu Północnej Karoliny. Komórki hodowano w systemie na granicy ciecz-powietrze.

Celem badania było zastosowanie dwóch rodzajów donorów niosących korygującą sekwencję CFTR: (1) jednoniciowego 200-nukleotydowego oligonukleotydu ssDNA oraz (2) wektora AAV-6 zawierającego 1963 pary zasad sekwencji WT CFTR obejmującej ekson 11.

Efektywność edycji genomu analizowano metodą sekwencjonowania nowej generacji (*Next generation sequencing* - NGS). W przypadku dostarczenia ssDNA w połączeniu z mRNA ZFN, częstość korekcji delF508 wynosiła 10,6%. Z kolei zastosowanie AAV-6 skutkowało wyższą efektywnością korekty na poziomie 31,0%.

Funkcję transportu jonów CFTR oceniono w hodowlach ALI przy użyciu komory Ussing'a. Komórki poddane terapii z wykorzystaniem ZFN oraz dawcy AAV-6 wykazywały prąd zależny od CFTR na poziomie $20,2 \pm 3,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Średnia aktywność kanałów jonowych w skorygowanych komórkach, przy efektywności korekcji wynoszącej 31%, stanowiła 40,2% wartości obserwowanej w komórkach zdrowych. W tych komórkach natężenie prądu jonowego zależnego od CFTR wynosił $50,2 \pm 4,7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Uzyskane wyniki potwierdzają hipotezę, że nawet niewielka liczba komórek ujawniających ekspresję CFTR z endogennego locus może wystarczyć do przywrócenia prawidłowego transportu chlorkowego w komórkach pacjentów z CF [61]. W przypadku specyficznej korekty dla delF508 z wykorzystaniem dawcy AAV-6, uzyskano przywrócenie sekwencji WT w około 30% alleli CFTR. Wyniki te są porównywalne z najnowszymi doniesieniami dotyczącymi edycji mutacji delF508 w pierwotnych komórkach

nabłonkowych nosa i oskrzeli przy zastosowaniu CRISPR-Cas9 w połączeniu z AAV-6 [61, 62].

PODSUMOWANIE

Głównymi ograniczeniami aktualnych terapii CF jest brak skuteczności leków na wszystkie warianty mutacji CFTR oraz liczne działania niepożądane stosowanych leków [34,35]. Z tego względu rozważane jest użycie terapii genowej do leczenia CF. Główną terapią rozważaną w kontekście terapii CF jest CRISPR-Cas9 [38]. Metoda CRISPR-Cas9 ma potencjał nie tylko do złagodzenia objawów CF, ale również do całkowitego wyleczenia pacjentów z CF [52,53]. Możliwości terapeutyczne CRISPR-Cas9 w terapii CF zostały udowodnione poprzez korekcje F508del w PBMC [59]. Zaobserwowano również korelacje między korekcjami w genomie, a poprawami funkcjonowania komórek w hodowlach komórek poddanych terapii CRISPR-Cas9 [57,60]. Skuteczność CRISPR-Cas9 była oceniana w wielu badaniach przeprowadzanych w warunkach *in vitro*. Przy wykorzystaniu CRISPR-Cas9 wraz z wektorami AAV udawało się przywrócić prawidłowe natężenie prądu jonowego CFTR do 40.2%, 74%, 88% wartości prawidłowo funkcjonujących CFTR [54,58,61]. Wykazano również częściowe przywrócenie prawidłowych funkcji CFTR wraz z równoległym obniżeniem aktywności nabłonkowych kanałów Na⁺ w rzadszych wariantach CF [55]. Podjęto również próby modyfikacji komórek techniką CRISPR-Cas9 w warunkach *in vivo* na modelach zwierzęcych. Wyniki próby *in vivo* wykazały, że wykorzystując CRISPR-Cas9 wraz z białkami Shuttle jest możliwe dokonanie edycji genów w warunkach *in vivo* [56]. Pomimo obiecujących wyników CRISPR-Cas9 w leczeniu CF nie jest to technika bez ograniczeń oraz potencjalnych zagrożeń. Aktualnie największym ograniczeniem jest skuteczność dostarczania kompleksów CRISPR-Cas9 do komórek. Jest to szczególnie zauważalny problem w próbach *in vivo* [63]. Brakuje również informacji na temat długofalowych skutków terapii CRISPR-Cas9 oraz konsekwencji powstania mutacji off-target i związanych z nimi potencjalnych działań niepożądanych. Ze względu na dużą ilość niewiadomych związanych ze stosowaniem terapii opartej na CRISPR-Cas9 wymagane jest dalsze prowadzenie badań w celu jej udoskonalenia [63,64].

REFERENCJE

1. Sharma G, Sharma AR, Bhattacharya M, Lee SS, Chakraborty C. CRISPR-Cas9: A Preclinical and Clinical Perspective for the Treatment of Human Diseases. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):571-586. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.09.028. Epub 2020 Sep 20. PMID: 33238136; PMCID: PMC7854284.
2. Cotrim AP, Baum BJ. Gene therapy: some history, applications, problems, and prospects. *Toxicol Pathol.* 2008 Jan;36(1):97-103. doi: 10.1177/0192623307309925. PMID: 18337227.
3. Laurent M, Geoffroy M, Pavani G, Guiraud S. CRISPR-Based Gene Therapies: From Preclinical to Clinical Treatments. *Cells.* 2024 May 8;13(10):800. doi: 10.3390/cells13100800. PMID: 38786024; PMCID: PMC11119143.
4. Ishino Y, Krupovic M, Forterre P. History of CRISPR-Cas from Encounter with a Mysterious Repeated Sequence to Genome Editing Technology. *J Bacteriol.* 2018 Mar 12;200(7):e00580-17. doi: 10.1128/JB.00580-17. PMID: 29358495; PMCID: PMC5847661.
5. Uyhazi KE, Bennett J. A CRISPR view of the 2020 Nobel Prize in Chemistry. *J Clin Invest.* 2021 Jan 4;131(1):e145214. doi: 10.1172/JCI145214. PMID: 33201862; PMCID: PMC7773339.
6. Asmamaw M, Zawdie B. Mechanism and Applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing. *Biologics.* 2021 Aug 21;15:353-361. doi: 10.2147/BTT.S326422. PMID: 34456559; PMCID: PMC8388126.
7. Xiao Q, Guo D, Chen S. Application of CRISPR/Cas9-Based Gene Editing in HIV-1/AIDS Therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Mar 22;9:69. doi: 10.3389/fcimb.2019.00069. PMID: 30968001; PMCID: PMC6439341.
8. Lim KRQ, Yoon C, Yokota T. Applications of CRISPR/Cas9 for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pers Med.* 2018 Nov 24;8(4):38. doi: 10.3390/jpm8040038. PMID: 30477208; PMCID: PMC6313657.

9. Román-Rodríguez FJ, Ugalde L, Álvarez L, Díez B, Ramírez MJ, Risueño C, Cortón M, Bogliolo M, Bernal S, March F, Ayuso C, Hanenberg H, Sevilla J, Rodríguez-Perales S, Torres-Ruiz R, Surrallés J, Bueren JA, Río P. NHEJ-Mediated Repair of CRISPR-Cas9-Induced DNA Breaks Efficiently Corrects Mutations in HSPCs from Patients with Fanconi Anemia. *Cell Stem Cell*. 2019 Nov 7;25(5):607-621.e7. doi: 10.1016/j.stem.2019.08.016. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31543367.
10. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021 Feb;42(2):55-67. doi: 10.1542/pir.2019-0212. PMID: 33526571; PMCID: PMC8972143
11. Polgreen PM, Comellas AP. Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73:563-574. doi: 10.1146/annurev-med-042120-020148. PMID: 35084992; PMCID: PMC8884701
12. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):351-62. doi: 10.1056/NEJMr1300109. PMID: 25607428; PMCID: PMC4916857.
13. Andersen D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study. *Am. J. Dis. Child*. 1938;56:344–399. doi: 10.1001/archpedi.1938.01980140114013
14. Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z i wsp. ReKOMen- dacje Postępowania w mukowiscydozie (cystic fibrosis – CF) dla lekarzy POZ – KOMPAS CF. *Lekarz POZ* 2017; 3: 299-322.
15. Fodor AA, Klem ER, Gilpin DF, Elborn JS, Boucher RC, Tunney MM, Wolfgang MC. The adult cystic fibrosis airway microbiota is stable over time and infection type, and highly resilient to antibiotic treatment of exacerbations. *PLoS One*. 2012;7(9):e45001. doi: 10.1371/journal.pone.0045001. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23049765; PMCID: PMC3458854.
16. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 456–462
17. Cutting G.R. Cystic fibrosis genetics: From molecular understanding to clinical application. *Nat. Rev. Genet*. 2015;16:45–56. doi: 10.1038/nrg3849

18. Kerem E. et al.: The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis – analysis of the most common mutation (delta F508). *N. Engl. J. Med.* 1990, 323:1517-1522
19. Higgins C.F.: Export – import family expands. *Nature* 1989, 340:342
20. Rommens J.M., Iannuzzi M.C., Kerem B., Drumm M.L., Melmer G., Dean M., Rozmahel R., Cole J.L., Kennedy D., Hidaka N., et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245:1059–1065. doi: 10.1126/science.2772657
21. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179–96
22. Cutting, G., Sosnay, P., Karchin, R., Zielenski, J., Penland, C., & Castellani, C. (2009). CFTR2: Defining the clinical and functional consequences of CFTR mutations. *Pediatric pulmonology*, 44(SUPPL. 32), 161-162
23. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):p. 2519–2531
24. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15010
25. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):403–9
26. Reis FJ, Damaceno N. Cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998;74(Suppl 1):S76–9.
27. Boucher R.C. Cystic fibrosis: A disease of vulnerability to airway surface dehydration. *Trends Mol. Med.* 2007;13:231–240. doi: 10.1016/j.molmed.2007.05.001
28. Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K., Engelhardt J.F. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016;238:311–320. doi: 10.1002/path.4634
29. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475-482. doi:10.1164/rccm.200505-840OE

30. Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med.* 2014 Jun;34(2):197-217. doi: 10.1016/j.cll.2014.02.001. Epub 2014 Apr 12. PMID: 24856524; PMCID: PMC7115738.
31. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N. Diagnosis of Cystic Fibrosis Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* Feb. 2017;181s:S4–S15. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064
32. Cystic Fibrosis Foundation . 2022 Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry; 2023
33. Alan R. Smyth, Scott C. Bell, Snezana Bojcin, Mandy Bryon, Alistair Duff, Patrick Flume, et al. Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki, *Pediatrics Polska*, Volume 91, Supplement 1, 2016, Pages S30-S53, doi.org/10.1016/j.pepo.2016.08.014
34. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2020 Feb 21;10:1662. doi: 10.3389/fphar.2019.01662. PMID: 32153386; PMCID: PMC7046560
35. Li, H.; Salomon, J.J.; Sheppard, D.N.; Mall, M.A.; Galietta, L.J. Bypassing CFTR dysfunction in cystic fibrosis with alternative pathways for anion transport. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017, 34, 91–97
36. Mall, M.A.; Galietta, L.J. Targeting ion channels in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2015, 1, 561–570
37. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med.* 2017 Apr 27;15(1):84. doi: 10.1186/s12967-017-1193-9. PMID: 28449677; PMCID: PMC5408469.
38. Maule G, Arosio D, Cereseto A. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of Genome Editing, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3903 CRISPR
39. Rieseke, Piotr. “Zastosowanie edycji genomu w terapii-kontekst immunologiczny.” *Polish Journal of Allergology/Alergologia Polska* 8.4 (2021)

40. Amitai, Gil, and Rotem Sorek. "CRISPR–Cas adaptation: insights into the mechanism of action." *Nature Reviews Microbiology* 14.2 (2016): 67-76.
41. Sternberg, Samuel H., et al. "Adaptation in CRISPR-Cas systems." *Molecular cell* 61.6 (2016): 797-808.
42. Jackson, Simon A., et al. "CRISPR-Cas: adapting to change." *Science* 356.6333 (2017): eaal5056.
43. Marraffini, Luciano A., and Erik J. Sontheimer. "CRISPR interference limits horizontal gene transfer in staphylococci by targeting DNA." *Science* 322.5909 (2008): 1843-1845.
44. Czarnek, Maria, and Joanna Bereta. "System CRISPR-Cas: od odporności bakterii do inżynierii genomowej." (2016).
45. Blicharska, Dalia, et al. "CRISPR/Cas jako inteligentny system immunologiczny bakterii i archea." *Postępy Biochemii* 68.3 (2022): 235-245
46. Gleditzsch, Daniel, et al. "PAM identification by CRISPR-Cas effector complexes: diversified mechanisms and structures." *RNA biology* 16.4 (2019): 504-517.
47. Ming, S. H. A. O., X. U. Tian-Rui, and C. H. E. N. Ce-Shi. "The big bang of genome editing technology: development and application of the CRISPR/Cas9 system in disease animal models." *Zoological Research* 37.4 (2016): 191.
48. Jiang, Fuguo, and Jennifer A. Doudna. "CRISPR–Cas9 structures and mechanisms." *Annual review of biophysics* 46.1 (2017): 505-529.
49. A Liu, Zhenquan, et al. "Application of different types of CRISPR/Cas-based systems in bacteria." *Microbial cell factories* 19 (2020): 1-14.
50. Sadelain, Michel. "Chimeric antigen receptors: a paradigm shift in immunotherapy." *Annual Review of Cancer Biology* 1.1 (2017): 447-466
51. Hütter, Gero, et al. "Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation." *New England Journal of Medicine* 360.7 (2009): 692-698.

52. Schwank, Gerald, et al. "Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients." *Cell stem cell* 13.6 (2013): 653-658.
53. Graham, Carina, and Stephen Hart. "CRISPR/Cas9 gene editing therapies for cystic fibrosis." *Expert opinion on biological therapy* 21.6 (2021): 767-780.
54. Vaidyanathan S, Baik R, Chen L, Bravo DT, Suarez CJ, et. al. Targeted replacement of full-length CFTR in human airway stem cells by CRISPR-Cas9 for pan-mutation correction in the endogenous locus. *Mol Ther.* 2022 Jan 5;30(1):223-237. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.03.023. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33794364; PMCID: PMC8753290.
55. Walker, Amy J., et al. "Molecular and functional correction of a deep intronic splicing mutation in CFTR by CRISPR-Cas9 gene editing." *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* 31 (2023).
56. Krishnamurthy S, Wohlford-Lenane C, Kandimalla S, Sartre G, Meyerholz DK, et. al. Engineered amphiphilic peptides enable delivery of proteins and CRISPR-associated nucleases to airway epithelia. *Nat Commun.* 2019 Oct 28;10(1):4906. doi: 10.1038/s41467-019-12922-y. PMID: 31659165; PMCID: PMC6817825.
57. Bulcaen M, Kortleven P, Liu RB, Maule G, Dreano E. Prime editing functionally corrects cystic fibrosis-causing CFTR mutations in human organoids and airway epithelial cells. *Cell reports. Medicine*, 5(5), 101544
58. Wei T, Sun Y, Cheng Q, Chatterjee S, Traylor Z, Johnson Z, Coquelin M, Wang J, Torres M, Lian X, Wang X, Xiao Y, Hodges C, Siegwart D. Lung SORT LNPs enable precise homology- directed repair mediated CRISPR/ Cas genome correction in cystic fibrosis models. *Nature Communications* 2023;14:7322.
59. Khatibi S, Modaresi M, Oskuee R, Salehi M, Aghaee-Bakhtiari S. Genetic modification of cystic fibrosis with $\Delta F508$ mutation of CFTR gene using the CRISPR system in peripheral blood mononuclear cells. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24(1):73–78.

60. Amistadi S, Maule G, Ciciani M, Ensinck MM, De Keersmaecker L, Ramalho AS, Guidone D, Buccirosi M, Galletta LJV, Carlon MS, Cereseto A. Functional restoration of a CFTR splicing mutation through RNA delivery of CRISPR adenine base editor. *Mol Ther.* 2023;31(6):1647-1660.
61. Suzuki S, Crane AM, Anirudhan V, Barillà C, Matthias N, Randell SH, Rab A, Sorscher EJ, Kerschner JL, Yin S, Harris A, Mendel M, Kim K, Zhang L, Conway A, Davis BR. Highly Efficient Gene Editing of Cystic Fibrosis Patient-Derived Airway Basal Cells Results in Functional CFTR Correction. *Mol Ther.* 2020;28(7):1684-1695.
62. Vaidyanathan S, Salahudeen AA, Sellers ZM, Bravo DT, Choi SS, Batish A, Le W, Baik R, Kaushik MP. High-efficiency, selection-free gene repair in airway stem cells from cystic fibrosis patients rescues cftr function in differentiated epithelia. *Cell Stem Cell*, 2020;26,161-171.
63. Yang Y, Xu J, Ge S, Lai L. CRISPR/Cas: Advances, Limitations, and Applications for Precision Cancer Research. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 3;8:649896. doi: 10.3389/fmed.2021.649896. PMID: 33748164; PMCID: PMC7965951.
64. Laurent M, Geoffroy M, Pavani G, Guiraud S. CRISPR-Based Gene Therapies: From Preclinical to Clinical Treatments. *Cells*. 2024 May 8;13(10):800. doi: 10.3390/cells13100800. PMID: 38786024; PMCID: PMC11119143.

ZESPÓŁ RETTA – CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA, PODŁOŻE GENETYCZNE I AKTUALNE KIERUNKI TERAPEUTYCZNE (TROFINETYD)

Aleksandra Kaluża, Julia Parkolap, Rafał Górka,
Patrik Adamczyk, Piotr Głodek

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

Abstrakt: Zespół Retta (RTT) to rzadka, postępująca choroba neurodegeneracyjna o podłożu genetycznym, niemal wyłącznie dotycząca dziewczynek. Schorzenie to charakteryzuje się początkowo prawidłowym rozwojem dziecka, po którym następuje regres nabytych umiejętności, prowadzący do głębokich zaburzeń motorycznych, komunikacyjnych oraz poznawczych. Etiologia zespołu Retta wiąże się przede wszystkim z mutacjami w genie MECP2 zlokalizowanym na chromosomie X. Ze względu na złożony i zróżnicowany obraz kliniczny, opieka nad pacjentkami wymaga interdyscyplinarnego podejścia, łączącego rehabilitację, farmakoterapię oraz wsparcie psychologiczne. Dotychczasowe leczenie miało charakter wyłącznie objawowy, jednak rozwój terapii ukierunkowanych molekularnie, takich jak trofinetyd – pierwszy zatwierdzony przez FDA lek dedykowany zespołowi Retta – oraz blarkamezyna, otwiera nowe możliwości terapeutyczne. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat zespołu Retta, w tym jego przebiegu klinicznego, kryteriów diagnostycznych, podłoża genetycznego, neuropatologii oraz przeglądu dostępnych i rozwijanych strategii terapeutycznych.

Słowa kluczowe: blarkamezyna, MECP2, trofinetyd, zespół Retta

Abstract: Rett syndrome (RTT) is a rare, progressive neurodegenerative disorder of genetic origin, affecting almost exclusively girls. The condition is characterized by initially normal development, followed by a regression of acquired skills, leading to severe impairments in motor function, communication, and cognition. The etiology of Rett syndrome is primarily associated with mutations in the MECP2 gene located on the X chromosome. Due to the complex and variable clinical presentation, the care of individuals with Rett syndrome requires a multidisciplinary approach that includes rehabilitation, pharmacotherapy, and psychological support. Until recently, treatment was solely symptomatic; however, the development of targeted molecular therapies — such as trofinetide, the first drug approved by the FDA specifically for Rett syndrome, and blarkamesine—offers new therapeutic possibilities. The aim of this paper is to present the current

state of knowledge on Rett syndrome, including its clinical course, diagnostic criteria, genetic basis, neuropathology, and a review of available and emerging therapeutic strategies.

Keywords: blarcamesine, MECP2, Rett Syndrome, trofinetide

WSTĘP

Zespół Retta (RTT) to rzadka, postępująca choroba neurodegeneracyjna uwarunkowana genetycznie, występująca niemal wyłącznie u dziewczynek. Mimo początkowo prawidłowego rozwoju, około 6.–18. miesiąca życia następuje zatrzymanie i późniejszy regres nabytych umiejętności, prowadzący do głębokich zaburzeń komunikacji, motoryki oraz funkcji poznawczych. Utrata celowych ruchów rąk, pojawienie się stereotypii ruchowych oraz zaburzenia oddychania stanowią jedne z bardziej charakterystycznych objawów. Etiologia zespołu Retta związana jest głównie z mutacjami w genie MECP2, znajdującym się na chromosomie X, a jego ekspresja jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania neuronów i regulacji transkrypcji genów.

Ze względu na złożony obraz kliniczny oraz różnorodność objawów, opieka nad pacjentkami z zespołem Retta wymaga interdyscyplinarnego podejścia, obejmującego rehabilitację, farmakoterapię oraz wsparcie psychologiczne. Dotychczas leczenie było wyłącznie objawowe, jednak rozwój medycyny i badań nad molekularnymi podstawami choroby otwiera nowe możliwości terapeutyczne. Zatwierdzenie trofinetydu przez FDA w 2023 roku jako pierwszego leku specyficznego skierowanego na zespół Retta, a także trwające badania nad innymi substancjami, takimi jak blarkamezyna, dają nadzieję na poprawę jakości życia pacjentek oraz ich rodzin.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat zespołu Retta, w tym charakterystyki przebiegu choroby, kryteriów diagnostycznych, zmian neuropatologicznych, podłoża genetycznego oraz przeglądu dostępnych i rozwijanych metod terapeutycznych.

ZESPÓŁ RETTA

Zespół Retta (RTT) jest rzadką chorobą genetyczną występującą głównie u dziewczynek z częstością 1 na 10 000 – 15 000 porodów. U chłopców mutacja jest zazwyczaj letalna. Zaliczany do schorzeń ze spektrum zaburzeń

neurorozwojowych, prowadzi do poważnych niepełnosprawności intelektualnych i fizycznych. Szczególnie zaburzona jest zdolność komunikacji oraz ogólny regres rozwojowy [1–3]. Po raz pierwszy została opisana w 1966 roku przez austriackiego neurologa Andreeasa Rett’a [4].

Przebieg choroby

Wyróżnia się kilka etapów w przebiegu choroby. Początkowo do 6-18 miesiąca życia dziecko rozwija się prawidłowo. Po tym czasie w etapie pierwszym następuje zahamowanie rozwoju, dziecko przestaje osiągać kolejne kamienie milowe. Pojawia się hipotonia i spowolnienie wzrostu obwodu głowy. Etap ten trwa od kilku tygodni do kilku miesięcy. Kolejną fazą jest nagły regres rozwojowy: dzieci tracą zdolności motoryczne i komunikacyjne, które już zdobyły. Pojawiają się charakterystyczne, stereotypowe ruchy rąk, zaczynają się problemy z nieregularnym oddechem oraz drgawkami. W tym okresie nasila się również mikrocefalia. Ten etap trwa zazwyczaj kilka tygodni lub miesięcy, do roku. Etap trzeci względnej stabilizacji charakteryzuje się znaczącym upośledzeniem celowych, precyzyjnych ruchów rąk oraz częstszym występowaniem drgawek. Możliwie jest, że w tym czasie chorzy będą wykazywać większe zainteresowanie otoczeniem. Ten okres mierzy się w latach, a nawet dekadach. Ostatnim etapem jest pogorszenie zdolności motorycznych. Objawia się ciężką niepełnosprawnością fizyczną, bradykinezą, może też wyniszczeniem. Większość pacjentów staje się zależna od wózka inwalidzkiego i stałej opieki [5, 6]. Aktualnie śmierć z powodu wyniszczenia zdarza się coraz rzadziej. Pacjentki dożywają do piątej dekady życia, a najczęstszą przyczyną zgonu są zaburzenia krążeniowo–oddechowe. Wśród czynników ryzyka można wymienić: zaburzenia kontroli oddechu (bezdech, hiperwentylacja, lub naprzemienne występowanie obu), drgawki, arytmie, infekcje, powikłania pooperacyjne, zachłyśnięcie i zapalenie płuc. Zgon w chorobie Retta zwykle wynika z kombinacji powyższych czynników [7, 8]. Każdy przypadek jest jednak indywidualny, a postęp choroby może różnić się między pacjentami [9, 10].

Może występować również pod postacią atypową, w której obserwuje się np. zachowaną mowę czy wcześniejszy początek pojawienia się drgawek [9].

Zauważono korelację między gorszymi umiejętnościami motorycznymi a mniejszymi problemami behawioralnymi. Osoby, które zachowały lepsze umiejętności motoryczne, sprawiały opiekunom więcej problemów związanych z zachowaniem np. agresją fizyczną, włączaniem urządzeń, które mogły stanowić

niebezpieczeństwo, wchodzeniem na meble czy wychodzeniem z domu. Stereotypie ruchowe rąk obejmują wykręcanie, stukanie, klaskanie i branie dłoni do ust [8]. Pacjentki często mierzą się z problemami żołądkowo–jelitowymi. U większości pojawia się refluks żołądkowo–przełykowy i zaparcia [12]. Skolioza dotyka około 80 lub więcej procent chorych, częściej u tych ze zmniejszonym napięciem mięśniowym, pogarsza się wraz z wiekiem i może wymagać chirurgicznej korekcji [13]. Kolejnym problemem mogą być zaburzenia snu, zarówno zasypianie jak i jego utrzymanie. Dodatkowo pojawiają się zaburzenia lękowe oraz problemy behawioralne, takie jak lęk, wycofanie społeczne, agresja i samookaleczanie [14]. Kardiologiczne problemy są nieco rzadsze, lecz ze względu na to, że to problemy krążeniowo–oddechowe są częstą przyczyną zgonów, konieczne jest kontrolowanie zaburzeń. Najczęstszą nieprawidłowością jest wydłużenie odcinka QT [15]. Największe trudności w opiece nad chorymi wynikają z niemożności komunikowania się, występowania napadów padaczkowych, niepełnosprawności fizycznej (upośledzenie chodzenia, używania rąk) oraz z zaburzeń żołądkowo–jelitowych.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu Retta [11]

Konieczne	• prawidłowy przebieg ciąży i okresu okołoporodowego • prawidłowy rozwój psychoruchowy w pierwszych 6 miesiącach życia • prawidłowy obwód głowy przy urodzeniu • zmniejszone tempo zwiększania się obwodu głowy po urodzeniu (u większości dzieci) • utrata celowych ruchów rąk w okresie od 6.m ż. do 2,5. r ż. • stereotypowe ruchy rąk • coraz wyraźniejsze unikanie kontaktu z innymi osobami, • trudności w porozumiewaniu się, utrata mowy (przestaje wypowiadać znane słowa), • zaburzenia czynności poznawczych • trudności w samodzielnym poruszaniu się
Uzupełniające	• trudności oddechowe po obudzeniu (hiperwentylacja, wstrzymywanie oddechu, nasilone wydychywanie powietrza i śliny, połykanie powietrza) • zgrzytanie zębami • zaburzenia snu od wczesnego okresu niemowlęcego • nieprawidłowe napięcie mięśni z towarzyszącymi zanikami mięśni i dystonią • obwodowe zaburzenia naczynioruchowe • postępująca kifoza lub skolioza • opóźnienie wzrastania • małe, hipotroficzne i zimne dłonie i/lub stopy
Wykluczające	• objawy choroby spichrzeniowej (np. powiększenie narządów wewnętrznych) • zaćma, zwyrodnienie siatkówki lub zanik nerwu wzrokowego • okołoporodowe lub poporodowe uszkodzenie mózgu • potwierdzone rozpoznanie wrodzonego błędu metabolizmu lub innej choroby neurozwyrodnieniowej • nabyte uszkodzenie mózgu w następstwie urazu lub zakażenia mózgu

Genetyczne podłoże choroby

Zaobserwowanie wystąpienia choroby Retta rodzinnie skłoniło naukowców do przeanalizowania tych przypadków i ich genomów. Znaleziono mutacje zmiany sensu, przesunięcia ramki odczytu oraz mutacje nonsensowe w regionie kodującym gen białka wiążącego metylo-CpG 2 (MECP2) sprzężony z chromosomem X [16]. Mutacje MECP2 występują w 95% przypadków, często powstają *de novo*. Atypowe przypadki częściej powiązane były z mutacjami w genach kinazy cyklicznej sprzężonej z chromosomem X (ang. *cyclin-dependent kinase-like 5* – *CDKL5*) oraz Forkhead box G1 (FOXG1) [5]. Choroba Retta jest związana z ponad 500 mutacjami MECP2, jednak wśród najczęściej występujących wyróżnić można mutacje zmiany sensu i nonsensowe: R106W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C, delecje C-końcowe oraz delecje egzonów. Większość tych mutacji zlokalizowana jest w kilku kluczowych miejscach w strukturze białka. Ważne domeny na MECP2:

- domena wiążąca metylowane DNA (ang. *methyl binding domain* – *MBD*) pozwala białku na rozpoznawanie metylowanych miejsc w DNA i wiązanie z nimi
- domena represji transkrypcyjnej (ang. *transcriptional repression domain* – *TRD*) odpowiedzialna za aktywność transkrypcyjną, może działać jako represor transkrypcyjny w zależności od interakcji z innymi białkami, ale w niektórych przypadkach może również działać jako aktywator transkrypcji
- domena interakcji z NCoR (ang. *NCoR-interaction domain* *NID*) odpowiedzialna za interakcje z kompleksami ko-represorowymi, w tym z kompleksem NCoR (ang. *Nuclear Co-Repressor*), MECP2 po związaniu z tym kompleksem może wpływać na wyciszenie ekspresji genów

domena sygnału lokalizacji jądrowej (ang. *nuclear localization signal* – *NLS*) umożliwia transport białka do jądra komórkowego, NLS umożliwia interakcje z białkami transportującymi, które pomagają w transporcie białka przez błonę jądrową

Podsumowując, białko MECP2 pełni funkcję regulatora transkrypcji, jest zdolne do wiązania metylowanego DNA i wpływania na jego ekspresję [17–19].

Analizy genotypowo-fenotypowe wykazały korelację statusu mutacji z cechami klinicznymi pacjentów z zespołem Retta. Mutacje w genach R168X, R255X i R270X oraz duże insercje i delecje powodowały najcięższe objawy fenotypowe.

Mutacje R133C i R306C i R294X natomiast można często określić jako naj-
lejsze. Określenie mutacji MECP2 może być predyktorem ciężkości choroby,
jednak podobne fenotypy często obserwuje się u osób z różnymi mutacjami. Jest
to przypisywane różnicom w inaktywacji chromosomu X [20].

Choroba prowadzi do charakterystycznych zmian neuropatologicznych,
które mogą różnić się między pacjentami, ale w większości przypadków wystę-
puje zmniejszenie objętości mózgu w wyniku atrofii kory mózgowej oraz poja-
wia się proliferacja komórek glejowych w odpowiedzi na uszkodzenie neuronów.
Zmiany w neuronach mózdzku prowadzą do pogorszenia koordynacji ruchowej,
jednocześnie zmniejszenie liczby neuronów w istocie czarnej, odpowiedzialnej
za przekazywanie dopaminergiczne, również wpływa na motorykę. Aksony ko-
mórek nerwowych mogą być zniekształcone lub uszkodzone, co wpływa na ich
zdolność do przekazywania sygnałów elektrycznych. Obserwuje się obecność li-
pofuscyny, która jest wskaźnikiem degeneracji komórek [21, 5].

TERAPIE

Zespół Retta jest chorobą nieuleczalną, a jej terapia polega na rehabilitacji
ogólnorozwojowej i terapii behawioralnej. Dodatkowo stosowana jest farmakote-
rapia w celu złagodzenia objawów towarzyszących: leki przeciwdrgawkowe (kwas
walproinowy, okskarbazepina)[22], inhibitory pompy protonowej na refluks żo-
łądkowo–przełykowy, glikol polietylenowy na zaparcia [23], trazodon i melato-
nina w zaburzeniach snu [24], escitalopram lub sertralina na zaburzenia lękowe
[25], w przeciwdziałaniu zachowaniom agresywnym risperidon [26], baklofen
przy nadmiernym napięciu mięśniowym [27], leki przeciwbólowe, jeśli wystę-
puje wydłużenie odcinka QT – standardowe postępowanie z użyciem beta–blo-
kerów, przy zaburzeniach oddychania buspiron lub topiramata, doustne środki
antykonieczne z progestagenem [8].

Prowadzone są badania nad kilkoma lekami, które mogą poprawić jakość
życia chorych. Jedynym lekiem przyjętym przez Agencję Żywności i Leków (ang.
FDA) do użytku w zespole Retta jest trofinetyd. Blarkamezyna jest w trakcie badań
klinicznych 2 i 3 fazy. Kilka innych substancji jest w fazie drugiej, a część terapii,
w tym terapie genowe i modyfikacje DNA, jest na etapie badań przedklinicznych.

TROFINETYD

Trofinetyd został zatwierdzony przed FDA w marcu 2023 roku. Leczenie zespołu Retta pozostaje leczeniem objawowym, jednak wprowadzenie innowacyjnego leku daje szansę na dodatkowe złagodzenie objawów choroby i podwyższenie jakości życia chorych i ich opiekunów. Jest to syntetyczny analog końcowego trójpeptydu insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. IGF-1), który w mózgu odgrywa kluczową rolę w neuroplastyczności i funkcjonowaniu synaps. Budowa trofinetydu została zaprojektowana tak, aby mógł oddziaływać z mechanizmami molekularnymi związanymi z białkiem MECP2. Działa głównie poprzez poprawę funkcji MECP2, wspomaga wzrost i regenerację komórek nerwowych, dzięki działaniu przeciwzapalnemu i troficznemu. Normalizuje syntezę białek synaptycznych, morfologię dendrytów i sygnalizację neuronalną, a także wzmacnia odpowiedź antyoksydacyjną. Pomaga w łagodzeniu objawów choroby, takich jak zaburzenia motoryczne i opóźnienia rozwoju psychoruchowego [28–30].

Na podstawie wyników wcześniejszych badań z wykorzystaniem terminalnego trójpeptydu IGF1 [31] i jego rekombinowanej formy – mekaserminy [32], rozpoczęto badanie 2 fazy nad trofinetydem, wieloośrodkowe, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, z eskalacją dawki. Do pierwszego badania włączono 56 nastoletnich i dorosłych pacjentek. Przydzielono je do 3 kohort i podawano lek dwa razy dziennie w dawce 35 mg/kg przez 14 dni, 35 mg/kg przez 28 dni, 70 mg/kg przez 28 dni lub placebo. Zbadano bezpieczeństwo i skuteczność leku. Trofinetyd, podawany w dawkach 35 mg/kg i 70 mg/kg był ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany. W trakcie badania nie odnotowano zgonów. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to biegunka, drażliwość i senność. Trzy osoby doświadczyły poważnych działań niepożądanych, ale żadne z tych zdarzeń nie zostały uznane za związane z terapią. Wykorzystując skale oceny objawów w zespole Retta CSS i MBA (ang. *CSS – Rett Syndrome Clinical Severity Scale*, *MBA – Rett Syndrome Motor Behavior Analysis*) analizowano skuteczność leku. Zauważalna była w podawanej dawce 70 mg/kg dwa razy dziennie, wykazując korzyść w porównaniu z placebo poprzez poprawę w głównych objawach zespołu: komunikacji, zaburzeniach ruchowych, napadach drgawkowych, dystonii, zaburzeniach oddychania i zaburzeń behawioralnych [33].

Drugie badanie 2 fazy przeprowadzono na 82 dzieciach w wieku 5–15 lat. Całkowity czas terapii wynosił 56 dni. Uczestnicy zostali podzieleni na 4 grupy i otrzymali dwa razy dziennie: placebo, 50 mg/kg, 100 mg/kg lub 200 mg/kg trofinetydu. We wszystkich badanych dawkach leku nie zaobserwowano poważnych

problemów związanych z bezpieczeństwem. Badanie wskazało na brak poważnych zdarzeń niepożądanych, a większość efektów ubocznych była łagodna lub umiarkowana. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to biegunka (27%), wymioty (15%), infekcje górnych dróg oddechowych (12%) i gorączka (10%). Biegunka występowała w 27% w grupie 50 mg/kg, 13% w grupie 100 mg/kg, i 56% w grupie 200 mg/kg. Cztery poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u trzech uczestników, ale uznano je za niezwiązane z lekiem. Trofinetyd w dawce 200 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie wykazał statystycznie istotną poprawę kliniczną w porównaniu do placebo w trzech podstawowych pomiarach: RSBQ (ang. *Rett Syndrome Behavior Questionnaire*, obejmujący kluczowe objawy neurobehawioralne), CGI-I (ang. *Clinical Global Impression*, oceniający poprawę ciężkości choroby od początku leczenia) oraz RTT-DSC (ang. *Rett Syndrome Domain Specific Concerns Visual Analog Scale* do oceny poprawy lub pogorszenia się objawów) [34].

RSBQ obejmuje kilka podskal takich jak:

- General Mood – ocenia nastrój i zmiany emocjonalne (np. wybuchy płaczu, zmienność nastroju).
- Breathing Problems – obejmuje problemy z oddychaniem (np. hiperwentylacja, bezdechy).
- Hand Behaviors – ocenia stereotypowe ruchy rąk (np. monotonne, powtarzalne ruchy).
- Repetitive Face Movements – dotyczy powtarzalnych ruchów twarzy (np. grymaszenie).
- Body Rocking and Expressionless Face – obejmuje kołysanie ciała oraz brak ekspresji twarzy.
- Nighttime Behaviors – ocenia zachowania nocne, takie jak płacz czy śmiech bez powodu.
- Fear/Anxiety – ocenia lęki i reakcje na nieznane sytuacje.
- Walking/Standing – analizuje postawę i chodzenie pacjenta (np. sztywność nóg) [35].

Efekt terapeutyczny dla RTT-DSC wyniósł 15% w grupie otrzymującej 200 mg/kg (w porównaniu do 5% w grupie placebo), a dla RSBQ była to wartość 16% (w porównaniu do 6% w grupie placebo). W przypadku CGI-I, średni wynik w grupie 200 mg/kg wynosił 3,0, podczas gdy w grupie placebo wynosił 3,5. Ponadto, ponad 20% uczestników w grupie 200 mg/kg osiągnęło wynik 2,

co oznacza "znaczną poprawę", podczas gdy mniej niż 5% uczestników w grupie placebo uzyskało taki wynik [34].

Badanie 3 fazy przeprowadzono na 155 pacjentach (70 trofinetyd, 85 placebo). Lek podawano przez 12 tygodni w dawkach: 12–20 kg: 30 ml (6 g), >20–35 kg: 40 ml (8 g), >35–50 kg: 50 ml (10 g), >50 kg: 60 ml (12 g) dwa razy dziennie. Odpowiadało to średnio dawce 200–500 mg/kg masy ciała. Podobnie jak w poprzednich badaniach oceniono skutki działania leku w skalach RSBQ oraz CGI-I. W obu przewaga trofinetydu nad placebo była zauważalna i istotna statystycznie. Badanie wykazało, że lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, a działania niepożądane, takie jak biegunka i wymioty, były głównie łagodne i mogły być kontrolowane [36].

Blarkamezyna

Blarkamezyna będąca agonistą receptora sigma 1, białka błonowego z funkcją neuroprotekcijną, wpływem na plastyczność synaptyczną, regulację jonów wapnia i działanie neuroprzekazników, jest obiektem kilku badań klinicznych [37, 38]. Badanie leku ANAVEX2-73 obejmowało 3 próby kliniczne: fazy 2 w USA na 31 dorosłych (NCT03758924), fazy 3 (AVATAR) w Australii na grupie 33 osób (NCT03941444) oraz fazy 2/3 z udziałem dzieci w Australii, Kanadzie i Wielkiej Brytanii (EXCELLENCE) (NCT04304482). Pacjentki otrzymywały doustny preparat leku lub placebo. Ocena w skalach RSBQ, CGI-I oraz ADAMS wykazały:

- Skala RSBQ: 72,2% pacjentów leczonych Anavex 2-73 wykazało klinicznie istotną poprawę, w porównaniu do 38,5% pacjentów otrzymujących placebo.
- Skala ADAMS: Poprawę zauważono u 52,9% pacjentów leczonych Anavex 2-73, w porównaniu do 8,3% pacjentów na placebo.
- Skala CGI-I: Pokazała podobną poprawę jak RSBQ

W przypadku badania z udziałem dzieci nie wykazano istotnych różnic między grupą placebo a grupą leczoną. Chociaż wcześniejsze badania z udziałem dorosłych wykazały pozytywne wyniki, dalsze badania są nadal konieczne, aby ostatecznie potwierdzić skuteczność Anavex 2-73 w leczeniu zespołu Retta. Wymagają one bardziej szczegółowych analiz, większej liczby uczestników oraz dłuższego czasu obserwacji, aby pełniej zrozumieć potencjalne korzyści i ryzyka związane z tym lekiem [8].

Inne leki

Prace badawcze są prowadzone nad wieloma innymi lekami m.in. Bionetide (NCT06849973, NCT06840496), VYNT-0126 (NCT05625568), Copaxone (NCT02153723), Vatiquinone (NCT01822249), a także substancjami: deksstrometorfan (NCT01520363), desipramina (NCT00990691), esketamina (NCT06199700), a także nad terapiami genowymi [39– 43]. Choć niektóre z nich wykazują obiecujące wyniki w badaniach przedklinicznych i wczesnych fazach klinicznych, potrzeba dalszych, wieloośrodkowych badań z udziałem większych grup pacjentów, by ocenić ich skuteczność i bezpieczeństwo. Ze względu na złożoność zespołu Retta, zróżnicowany obraz kliniczny oraz indywidualną odpowiedź na leczenie, konieczne jest kontynuowanie intensywnych prac badawczych nad nowymi, ukierunkowanymi strategiami terapeutycznymi.

PODSUMOWANIE

Choć zespół Retta pozostaje chorobą nieuleczalną, rozwój terapii celowanych daje nadzieję na poprawę jakości życia pacjentek. Tradycyjne leczenie miało charakter wyłącznie objawowy i obejmowało farmakoterapię wspomagającą, rehabilitację oraz wsparcie psychologiczne. Przełomem w podejściu terapeutycznym było zatwierdzenie trofinetydu – pierwszego leku ukierunkowanego molekularnie, poprawiającego funkcjonowanie neuronów u pacjentek z mutacją MECP2. Obiecujące wyniki wykazała również blarkamezyna, agonista receptora sigma-1, o potencjale neuroprotektynym. Trwają również badania nad innymi substancjami, jak Vatiquinone, Copaxone czy Bionetide, a także nad terapiami genowymi i epigenetycznymi. Chociaż większość z tych terapii znajduje się na wczesnym etapie rozwoju, ich dynamiczny postęp wskazuje na rosnące możliwości skuteczniejszego leczenia zespołu Retta w przyszłości.

REFERENCJE

1. Kawalec W, Ryszard Grenda, Adamska E, Marek Kulus, Wydawnictwo Lekarskie Pzwl. *Pediatrics*. 2. Pzwl Wydawnictwo Lekarskie; 2018
2. Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol.* 2018;8(2):170216. doi:10.1098/rsob.170216

3. Gold WA, Percy AK, Neul JL, et al. Rett syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):84. Published 2024 Nov 7. doi:10.1038/s41572-024-00568-0
4. Vilvarajan S, McDonald M, Douglas L, Newham J, Kirkland R, Tzannes G, Tay D, Christodoulou J, Thompson S, Ellaway C. Multidisciplinary Management of Rett Syndrome: Twenty Years' Experience. *Genes*. 2023; 14(8):1607.
5. Haas RH. The history and challenge of Rett syndrome. *J Child Neurol*. 1988;3 Suppl:S3-S5. doi:10.1177/0883073888003001s02
6. Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol*. 2018;8(2):170216. doi:10.1098/rsob.170216
7. Tarquinio DC, Hou W, Neul JL, et al. The Changing Face of Survival in Rett Syndrome and MECP2-Related Disorders. *Pediatr Neurol*. 2015;53(5):402-411. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.003
8. Percy AK, Ananth A, Neul JL. Rett Syndrome: The Emerging Landscape of Treatment Strategies. *CNS Drugs*. 2024;38(11):851-867. doi:10.1007/s40263-024-01106-y
9. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010;68(6):944-950. doi:10.1002/ana.22124
10. Spagnoli C, Fusco C, Pisani F. Rett Syndrome Spectrum in Monogenic Developmental-Epileptic Encephalopathies and Epilepsies: A Review. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1157. Published 2021 Jul 28. doi:10.3390/genes12081157
11. Hagberg B., Hanefeld F., Percy A., Skjeldal O.: An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Pediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur. J. Pediatr. Neurol.*, 2002, 6, 293- 297
12. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):292-298. doi:10.1097/MPG.0b013e31824b6159
13. Rocos B, Zeller R. Correcting Scoliosis in Rett Syndrome. *Cureus*. 2021;13(6):e15411. Published 2021 Jun 3. doi:10.7759/cureus.15411

14. Buchanan CB, Stallworth JL, Scott AE, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: Data from the natural history study. *Brain Dev.* 2019;41(2):123-134. doi:10.1016/j.braindev.2018.08.008
15. Crosson J, Srivastava S, Bibat GM, et al. Evaluation of QTc in Rett syndrome: Correlation with age, severity, and genotype. *Am J Med Genet A.* 2017;173(6):1495-1501. doi:10.1002/ajmg.a.38191
16. Liyanage, V.R.B., Rastegar, M. Rett Syndrome and MeCP2. *Neuromol Med* 16, 231–264 (2014).
17. Chin EWM, Goh ELK. MeCP2 Dysfunction in Rett Syndrome and Neuropsychiatric Disorders. *Methods Mol Biol.* 2019;2011:573-591. doi:10.1007/978-1-4939-9554-7_33
18. Liu Y, Whitfield TW, Bell GW, et al. Exploring the complexity of MECP2 function in Rett syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2025;26(7):379-398. doi:10.1038/s41583-025-00926-1
19. Banerjee A, Miller MT, Li K, Sur M, Kaufmann WE. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain.* 2019;142(2):239-248. doi:10.1093/brain/awy323
20. Robertson L, Hall SE, Jacoby P, Ellaway C, de Klerk N, Leonard H. The association between behavior and genotype in Rett syndrome using the Australian Rett Syndrome Database. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(2):177-183. doi:10.1002/ajmg.b.30270
21. Armstrong DD. Neuropathology of Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2005;20(9):747-753. doi:10.1177/08830738050200090901
22. Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, et al. Antiepileptic drugs in Rett Syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(4):446-452. doi:10.1016/j.ejpn.2015.02.007
23. Motil KJ, Beisang A, Smith-Hicks C, Lembo A, Standridge SM, Liu E. Recommendations for the management of gastrointestinal comorbidities with or without trofinetide use in Rett syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;18(6):227-237. doi:10.1080/17474124.2024.2368014
24. Tascini G, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. Sleep Disorders in Rett Syndrome and Rett-Related Disorders: A Narrative Review. *Front Neurol.* 2022;13:817195. Published 2022 Mar 1. doi:10.3389/fneur.2022.817195

25. Buchanan CB, Stallworth JL, Joy AE, et al. Anxiety-like behavior and anxiolytic treatment in the Rett syndrome natural history study. *J Neurodev Disord.* 2022;14(1):31. Published 2022 May 14. doi:10.1186/s11689-022-09432-2
26. Sabus A, Feinstein J, Romani P, Goldson E, Blackmer A. Management of Self-injurious Behaviors in Children with Neurodevelopmental Disorders: A Pharmacotherapy Overview. *Pharmacotherapy.* 2019;39(6):645-664. doi:10.1002/phar.2238
27. Kadyan V, Clairmont AC, George RJ, Johnson EW. Intrathecal baclofen for spasticity management in Rett syndrome. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82(7):560-562. doi:10.1097/01.PHM.0000069281.81894.1F
28. Camillo L, Pozzi M, Bernardo P, Pisano S, Nobile M. Profile of Trofinetide in the Treatment of Rett Syndrome: Design, Development and Potential Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2024;18:5023-5040. Published 2024 Nov 6. doi:10.2147/DDDT.S383133
29. Tropea D, Giacometti E, Wilson NR, et al. Partial reversal of Rett Syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(6):2029-2034. doi:10.1073/pnas.0812394106
30. Keam, S.J. Trofinetide: First Approval. *Drugs* 83, 819–824 (2023)
31. Parent H, Ferranti A, Niswender C. Trofinetide: a pioneering treatment for Rett syndrome. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(10):740-741. doi:10.1016/j.tips.2023.06.008
32. Khwaja OS, Ho E, Barnes KV, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary assessment of efficacy of mecasermin (recombinant human IGF-1) for the treatment of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(12):4596-4601. doi:10.1073/pnas.1311141111
33. Glaze DG, Neul JL, Percy A, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study of Trofinetide in the Treatment of Rett Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017;76:37-46. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.002
34. Glaze DG, Neul JL, Kaufmann WE, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology.* 2019;92(16):e1912-e1925. doi:10.1212/WNL.00000000000007316

35. Percy AK, Neul JL, Benke TA, Marsh ED, Glaze DG. A review of the Rett Syndrome Behaviour Questionnaire and its utilization in the assessment of symptoms associated with Rett syndrome. *Front Pediatr.* 2023;11:1229553. Published 2023 Jul 28. doi:10.3389/fped.2023.1229553
36. Neul JL, Percy AK, Benke TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med.* 2023;29(6):1468-1475. doi:10.1038/s41591-023-02398-1
37. Kaufmann WE, Sprouse J, Rebowe N, Hanania T, Klamer D, Missling CU. ANAVEX®2-73 (blarcamesine), a Sigma-1 receptor agonist, ameliorates neurologic impairments in a mouse model of Rett syndrome. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;187:172796. doi:10.1016/j.pbb.2019.172796
38. Malar DS, Thitilertdecha P, Ruckvongacheep KS, Brimson S, Tencomnao T, Brimson JM. Targeting Sigma Receptors for the Treatment of Neurodegenerative and Neurodevelopmental Disorders. *CNS Drugs.* 2023;37(5):399-440. doi:10.1007/s40263-023-01007-6
39. Djukic A, Holtzer R, Shinnar S, et al. Pharmacologic Treatment of Rett Syndrome With Glatiramer Acetate. *Pediatr Neurol.* 2016;61:51-57. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.05.010
40. Nissenkorn A, Kidon M, Ben-Zeev B. A Potential Life-Threatening Reaction to Glatiramer Acetate in Rett Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017;68:40-43. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.11.006
41. Palmieri M, Pozzer D, Landsberger N. Advanced genetic therapies for the treatment of Rett syndrome: state of the art and future perspectives. *Front Neurosci.* 2023;17:1172805. Published 2023 May 25. doi:10.3389/fnins.2023.1172805
42. Qian J, Guan X, Xie B, et al. Multiplex epigenome editing of MECP2 to rescue Rett syndrome neurons. *Sci Transl Med.* 2023;15(679):eadd4666. doi:10.1126/scitranslmed.add4666
43. Bijlani S, Pang KM, Bugga LV, Rangasamy S, Narayanan V, Chatterjee S. Nuclease-free precise genome editing corrects MECP2 mutations associated with Rett syndrome. *Front Genome Ed.* 2024;6:1346781. Published 2024 Mar 1. doi:10.3389/fgeed.2024.1346781

WOSORYTYD – PIERWSZY LEK NA ACHONDROPLAZJĘ

Klaudia Zinkowska¹, Adam Józefiak²

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

Abstrakt: Achondroplazja (ACH) to choroba spowodowana mutacją genu FGFR3 na chromosomie 4. Choroba jest dziedziczona autosomalnie dominująco, jednak 80% mutacji zachodzi spontanicznie. W ACH mutacja genu FGFR3 aktywuje szlak sygnałowy kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK), hamując w ten sposób proliferację i różnicowanie chondrocytów na płycie wzrostowej. Rozpoznanie achondroplazji jest możliwe już podczas badań prenatalnych. U chorych występuje szereg anomalii w układzie kostnym oraz inne objawy z nimi związane. Jedną z charakterystycznych cech klinicznych pacjenta z ACH jest niski wzrost. Choroba stanowi duże obciążenie psychiczne dla pacjenta, który musi mierzyć się ze stygmatyzacją społeczeństwa. Do 2023 r. nie było bezpiecznego i ogólnodostępnego leczenia farmakologicznego. Sytuację zmienił wosorytyd. W tym opracowaniu przedstawimy obraz kliniczny pacjenta chorującego na achondroplazję oraz przedstawimy działanie nowego leku.

Słowa kluczowe: achondroplazja, gen FGFR3, niskorosłość, wosorytyd

Abstract: Achondroplasia (ACH) is a disease caused by a mutation of the FGFR3 gene on chromosome 4. The disease is inherited in an autosomal dominant manner, but 80% of mutations occur spontaneously. In ACH, the FGFR3 gene mutation activates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, thus inhibiting the proliferation and differentiation of chondrocytes on the growth plate. Diagnosis of achondroplasia is possible as early as during prenatal examinations. Patients have a number of anomalies in the skeletal system and other symptoms associated with them. One of the characteristic clinical features of a patient with ACH is short stature. The disease is a significant psychological burden for the patient, who must face the stigmatization of society. Until 2023, there was no safe and widely available pharmacological treatment. The situation was changed by vosoritide. In this paper, we will present the clinical picture of a patient suffering from achondroplasia and present the effects of the new drug.

Keywords: achondroplasia, gene FGFR3, short height, vosoritide

WPROWADZENIE

Achondroplazja jest dziedziczona w sposób autosomalnym dominujący. U chorych występuje mutacja genu FGFR3 na chromosomie 4. Homozygotyczność mutacji skutkuje zazwyczaj obumarciem płodu lub śmiercią we wczesnym dzieciństwie. 80% mutacji ma jednak charakter spontaniczny. Zwiększona częstotliwość mutacji u ojców rośnie wraz z wiekiem ojca od momentu ukończenia przez niego 35 r.ż. Częstość występowania ACH wynosi 1:10000-30000 [1,2]. Większość mutacji w genie FGFR3 powstaje w tej samej parze nukleotydów i skutkuje substytucją glicyny na argininę (G380R) w białku FGFR3. Prowadzi to do nadmiernej aktywacji szlaku sygnałowego FGFR3, który w normalnych warunkach jest poddany autoinhibicji. W chondrocytach FGFR3 aktywuje szlak sygnałowy kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK), hamując w ten sposób proliferację i różnicowanie chondrocytów na płycie wzrostowej [3,4]. W konsekwencji chorzy na ACH są niskiego wzrostu. Średni wzrost wynosi około 130cm u mężczyzn i około 124cm u kobiet [5].

DIAGNOSTYKA

Obraz kliniczny chorego na ACH jest bardzo charakterystyczny i diagnozę można zwykle postawić na podstawie analizy obrazu klinicznego i specyficznych cech widocznych na zdjęciach RTG. Badanie molekularne mutacji FGFR3 należy jednak rozważyć, gdy konieczne jest potwierdzenie rozpoznania achondroplazji [6].

Diagnostyka prenatalna achondroplazji

Diagnostyka prenatalna achondroplazji jest wskazana, gdy występuje dodatni wywiad rodzinny w kierunku achondroplazji lub gdy w badaniu USG wykryto anomalie sugerujące podejrzenie ACH [7]. Wówczas diagnostyka obejmuje wykrycie mutacji FGFR3 w badaniu molekularnym w materiale pobranym podczas biopsji kosmówki w 11-23 tygodniu ciąży lub pobranym za pomocą amniopunkcji po 15 tygodniu ciąży [6]. Od 32. tygodnia ciąży możliwe jest zauważenie anomalii płodu podczas badania USG charakterystycznych dla ACH. Przedstawiono je w Tabeli 1. [1]

Tabela 1. Cechy mogące wskazywać na achondroplazję widoczne w badaniu USG od 32. tygodnia ciąży, [opracowanie własne], [1].

Cechy mogące wskazywać na achondroplazję widoczne w badaniu USG od 32. tygodnia ciąży
• krótkie kończyny
• niski wzrost z rizomelią
• wygięcie kości udowej/spowolnienie wzrostu kości udowej od 26. tygodnia ciąży
• stosunek długości kości udowej do długości stopy mniejszy niż 1
• brachydaktylia z trójębnym układem dłoni
• wąska klatka piersiowa bez hipoplazji płuc
• wygląd twarzy: wystające kości czołowe, hipoplazja środkowej części twarzy, płaski grzbiet nosa
• kwadratowe skrzydełka kości biodrowych
• wielowodzie

Diagnostyka postnatalna achondroplazji u noworodka

Na obraz kliniczny noworodka z achondroplazją składa się niski wzrost, krótkie kończyny, krótkie palce z charakterystycznym trójębnym układem dłoni i wąska klatka piersiowa. Dzieci mają makrocefalię z retruzją środkowej części twarzy. W większości przypadków będzie widoczna kifoza piersiowo-lędźwiowa z hiperlordozą lędźwiową. W zakresie zaburzeń ruchu mogą występować hipomobilne biodra i kolana, a także ograniczony wyprost łokcia. Można zauważyć hipotonię. W RTG będą widoczne krótkie, masywne kości; kwadratowe tale-rze biodrowe; płaskie, poziome panewki stawów biodrowych; wyraźne zwężenie wcięcia krzyżowo-kolcowego; charakterystyczna radioprzezroczystość w bliższym odcinku kości udowej; możliwe zwężenie odległości między nasadami łuków kręgowych w ogonowej części kręgosłupa, a także krótkie bliższe i środkowe paliczki [4].

Diagnostyka achondroplazji w wieku dorosłym

Wygląd dorosłego chorego z ACH jest bardzo charakterystyczny. Diagnostykę na podstawie obrazu klinicznego uzupełnia się o RTG, w którym można stwierdzić specyficzne dla achondroplazji cechy. Są to: kwadratowy kształt miednicy z małym wcięciem kulszowo-krzyżowym; krótkie nasady łuków kręgowych

z przewężeniem międzywyrostkowym od dolnego odcinka piersiowego do lędźwiowego; proksymalne skrócenia kości długich, przejaśnienia w bliższej części kości udowej oraz charakterystycznego kształtu litery V nasad dalszych kości udowych [6]. Średnia masa ciała dorosłego człowieka wynosi 55 kg dla mężczyzn i 46 kg dla kobiet, z wyraźną tendencją do otyłości. Bliższy odcinek kończyn górnych, zwłaszcza kości ramiennej, jest stosunkowo krótszy niż środkowy i dystalny. Tułów jest stosunkowo długi i zdeformowany przez nadmierną lordozę lędźwiową [8].

OBRAZ KLINICZNY PACJENTA Z ACHONDROPLAZJĄ

Pacjent z achondroplazją ma objawy nie tylko ze strony układu kostnego, ale również zwiększone ryzyko wystąpienia chorób i objawów z innych układów narządowych.

Zmiany w szkielecie osiowym i zmiany neurologiczne

Główne cechy zaburzeń kostnych zostały szerzej omówione przy części poświęconej diagnostyce ACH. U 87% noworodków występuje kifoza piersiowo-lędźwiowa (TLK, definiowana jako kąt Cobba wynoszący 20° lub większy), która ustępuje wraz z wiekiem u 75% pacjentów. U chorych może wystąpić stenoza kanału kręgowego i zwężenie otworu wielkiego widoczne w MRI. Objawy mogące wskazywać na zwężenie otworu owalnego to przede wszystkim trudności w oddychaniu i dysfagia. W badaniu neurologicznym będzie widoczna hiperrefleksja, hipotonia, niedowład i/lub klonusy [5, 9]. Około 6% dzieci do 5 r.ż. i 10% dorosłych rozwinię w wodogłowie wymagające leczenia neurochirurgicznego. Największe ryzyko wystąpienia wodogłowia występuje w pierwszych 2 latach życia. Wybór lekarza z odpowiednią wiedzą w kontekście interpretacji badań neuroobrazowych u dzieci z ACH pozwoli uniknąć nadmiernego rozpoznawania wodogłowia u chorych i zmniejszenia poddawania ich niepotrzebnym zabiegom [10].

Zmiany sercowo-naczyniowe

Wzorzec ryzyka sercowo-naczyniowego w achondroplazji nadal nie jest pełni poznany. Sugeruje się, że chorzy na ACH mają zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, a pacjenci w przedziale wiekowym od 25 do 35 lat mają dziesięciokrotnie większe ryzyko zgonu z powodu chorób serca. Wśród chorób

sercowo-naczyniowych występujących u chorych na ACH wymienia się chorobę wieńcową. Wyniki jednego z badań dotyczącego czynników ryzyka chorób naczyniowych u pacjentów z achondroplazją, sugerują, że mogą istnieć inne czynniki przyczyniające się do zwiększonej śmiertelności obserwowanej w tej chorobie niż wysokie BMI. U chorych występują zaburzenia oddychania podczas snu, takie jak obturacyjny bezdech senny (OBS). OBS prowadzi do przerw w oddychaniu, desaturacji tlenu we krwi i wybudzeń ze snu, co może powodować przewlekłą deprywację snu. Z kolei ta wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, działając poprzez nasilony stan zapalny, rozregulowanie neurohormonalne i dysfunkcję śródbłonna [11-14].

Otyłość

Otyłość brzuszna występuje bardzo wcześnie w dzieciństwie i nasila się w okresie dojrzewania. Nie jest związana z rozwojem profilu cukrzycowego. Wczesny rozwój otyłości zaostrza zapalenie stawów, deformacje nóg i może powodować potencjalne powikłania neurologiczne, jak i ortopedyczne w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (np. w wyniku zwężenie kanału lędźwiowego kręgosłupa). Otyłość zwiększa również ryzyko wystąpienia bezdechu sennego oraz zwiększa dwukrotnie ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, w konsekwencji narażając pacjenta na wyższe ryzyko zgonu. Obecnie pojawia się coraz więcej dowodów sugerujących, że wczesny rozwój otyłości może mieć podłoże w mutacji genu FGFR3. Ważne jest, aby pacjenci z achondroplazją byli pod opieką dietetyka [15].

Zaburzenia słuchu

Szacuje się, że około 55-60% chorych na ACH ma ubytek słuchu. Potwierdziły to badania przeprowadzone na populacji Norwegów z ACH, które wykazały ubytek słychu w co najmniej jednym uchu u 53% chorych: jednostronną utratę słychu stwierdzono u 11%, a obustronną utratę słychu u 42%. Większość miała łagodny charakter (20–34 dB HL) [16].

Akantoza ciemna

U około 10% chorych na ACH może wystąpić akantoza ciemna (AN). Przeważnie pojawia się w okresie przedpokwitaniowym lub okresie dojrzewania.

Do jej wystąpienia predysponuje rasa inna niż biała i otyłość. Nie wymaga przeprowadzenia dodatkowej diagnostyki po jej rozpoznaniu, ponieważ nie wiąże się z żadnym widocznym ryzykiem wystąpienia u pacjenta poważniejszych chorób (np. hiperinsulinemii czy nowotworów złośliwych) [10].

JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z ACHONDROPLAZJĄ

Na człowieka należy spoglądać w sposób holistyczny. Problemy na płaszczyźnie zdrowotnej zazwyczaj będą miały odzwierciedlenie na innych płaszczyznach życia danej jednostki, takich jak: psychiczna, społeczna, czy funkcjonowania fizycznego. W przypadku achondroplazji w sferze fizycznej do 20% procent ankietowanych chorych na ACH zgłasza problemy z mobilnością i aktywnością życia codziennego. Szczególne problemy sprawia schodzenie po schodach, a także pokonywanie dłuższych dystansów pieszo. Od 10% do 15% chorych potrzebuje pomocy innych osób w codziennych czynności, takich jak kąpiel, przebieranie się, gotowanie i robienie zakupów. W sferze psychicznej można zaobserwować znacznie niższe poczucie własnej wartości w stosunku do zdrowych krewnych pacjenta. Ponadto badania pokazują, że osobom chorującym na achondroplazję towarzyszą zaburzenia lękowe oraz depresja (21% i 25% badanych). Przyczyny takiego stanu rzeczy można szukać w odczuwaniu przewlekłego bólu kręgosłupa, słabej jakości snu spowodowanej bezdechem oraz wyzwaniem płynącymi z płaszczyzny fizycznej. Kolejnym problemem jest nadwaga lub otyłość szczególnie często towarzysząca achondroplazji [17,18]. Dziecko do prawidłowego rozwoju potrzebuje dużej ilości ruchu, jednak w przypadku tej choroby aktywność fizyczną należy dostosować do potrzeb indywidualnych pacjenta. Pływanie, jazda na rowerze, aerobik, tenis stołowy są bezpieczne i sprzyjają rozwojowi siły oraz koordynacji. Należy jednak unikać wszystkich sportów kontaktowych. Ważnym elementem poprawiającym jakość życia osób z achondroplazją jest dostosowanie stanowiska pracy/nauki oraz toalety w domu/szkole/pracy, tak aby osoba była- w miarę możliwości- jak najbardziej samodzielna. Warto również skonsultować się z grupą wsparcia dla osób chorych i rodzin w celu uzyskania dodatkowej wiedzy oraz pomocy [18, 19].

LECZENIE

Achondroplazja należy do chorób rzadkich. Leki stosowane w leczeniu takich schorzeń nazywane są lekami sierocymi. Do tej pory zidentyfikowano około

7 000-8 000 chorób rzadkich, z których tylko 5% ma zatwierdzone metody leczenia. Wśród tych „szczęściarzy” znajdują się chorzy na ACH [20].

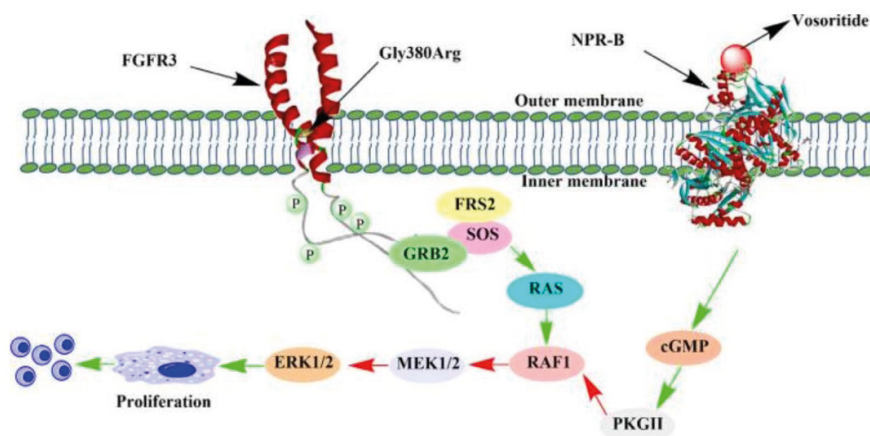
Japonia była jedynym krajem, w którym do leczenia ACH stosowano hormon wzrostu (GH). Minimalny wiek pacjenta do rozpoczęcia podawania GH wynosił 3 lata. Jednak u wielu chorych zaobserwowano powikłania po leczeniu. Jedno z badań wykazało, że 89,2% chorych spośród 37 pacjentów objętych badaniem doświadczyło zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia, a 75,7% badanych wymagało operacji lub interwencji medycznej. Najczęściej zgłaszanym powikłaniem stosowania GH było nasilenie zwężenia otworu wielkiego [16].

Wosorytyd jest zmodyfikowanym peptydem natriuretycznym typu C (CNP), który hamuje nadmierną aktywację szlaku sygnałowego FGF w chondrocytach płytki wzrostu. CNP wiąże się z receptorem typu B peptydu natriuretycznego (NPR-B). Skutkuje to aktywacją cykazy guanylowej, której produkt (cGMP) aktywuje cykliczną kinazę białkową zależną od GMP II (cGKII). CGKII aktywuje p38. Poprzez p38 MAPK funkcjonalnie antagonizuje aktywację MEK na poziomie kinazy serynowo-treoninowej RAF1. Znosi to aktywujące działanie mutacji FGFR3 powodujące zmniejszoną proliferację chondrocytów odpowiedzialną za niski przyrost kości na długość [21]. Wosorytyd jest pierwszym i jedynym ukierunkowany lekiem dopuszczonym do stosowania u chorych na ACH od urodzenia do zamknięcia płytki wzrostowej, który dotyczy podstawowego szlaku powodującego zmniejszony wzrost kości [22]. W badaniach klinicznych II fazy brało udział 35 dzieci w wieku od 5 do 11 lat podzielonych na 4 kohorty w celu ustalenia odpowiedniej dawki leku. Ta część badania trwała 6 miesięcy, a pacjenci otrzymywali jedną z czterech dawek raz dziennie podskórnie: 2,5 µg/kg m.c. (kohorta 1), 7,5 µg/kg m.c. (kohorta 2), 15,0 µg/kg (kohorta 3) lub 30,0 µg/kg (kohorta 4). Na podstawie pojawiających się danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, po 6 miesiącach dawkę zwiększono do 7,5 µg/kg m.c., a następnie do 15,0 µg/kg w kohorcie 1 i do 15,0 µg/kg w kohorcie 2; pacjenci w kohorcie 3 i kohorcie 4 nadal otrzymywali dawki początkowe. Po 24 miesiącach stosowania leku rozpoczęto III fazę badania, która była przedłużeniem badania II fazy. Do udziału zakwalifikowano 30 dzieci, które ukończyły 24 miesięczne badanie. W dalszym ciągu przyjmowały przydzieloną im wcześniej dawkę (15,0 µg/kg lub 30,0 µg/kg) aż do ukończenia badania w 42 miesiącu. Roczna szybkość wzrostu była oparta na pomiarach wysokości pozycji stojącej wykonywanej co 3 miesiące podczas terapii lekiem. W ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania badania obserwowano zależny od dawki wzrost rocznej prędkości wzrostu u pacjentów, którzy otrzymywali wosorytyd w dawce do 15 µg/kg m.c.. Po 6 miesiącach największy

wzrost rocznej prędkości wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej zaobserwowano w kohorcie 4 (2,08 cm rocznie; 95% CI, 0,30 do 3,87). Podobny wzrost zanotowano w kohorcie 3 (2,01 cm rocznie; 95% CI, 0,58 do 3,44). W kohorcie 2 również nastąpił wzrost prędkości wzrostu (1,28 cm rocznie; 95% CI, 0,07 do 2,48), którego nie zaobserwowano w kohorcie 1 (-0,37 cm rocznie; 95% CI, od -1,84 do 1,10). W trakcie III fazy badania, dalsze podawanie wosorytydu skutkowało trwałym wzrostem rocznej prędkości wzrostu przez cały okres trwania badania. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 15,0 µg/kg, średnia roczna prędkość wzrostu wynosiła 5,51 cm rocznie (między 30 a 42 miesiącem), co stanowiło roczny wzrost o 1,46 cm (95% CI, -0,15 do 3,07) w stosunku do wartości wyjściowej. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 30,0 µg/kg, średnia roczna prędkość wzrostu wynosiła 5,60 cm rocznie (między 18 a 30 miesiącem), co wykazało roczny wzrost o 1,10 cm (95% CI, -0,27 do 2,48) w stosunku do wartości wyjściowej. Wiek kostny rozwijał się prawidłowo we wszystkich kohortach przez 36 miesięcy. Proporcjonalny wzrost między segmentami górnej i dolnej części ciała zaobserwowano od początku trwania badania do 42. miesiąca w kohortach 1, 2 i 3 oraz od wartości początkowej do 30 miesięcy w kohorcie 4. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w stosunku segmentów ciała. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych związanych z układem kostnym. Pomimo, że wosorytyd jako przedstawiciel zmodyfikowanych CNP może wykazywać działania naczyniowe, monitorowanie tętna i ciśnienia tętniczego krwi wykazywało przemijające zmiany ciśnienia krwi o łagodnym charakterze. Nie stwierdzono różnicy w skuteczności lub bezpieczeństwie między dawkami 15,0 i 30,0 µg/kg podawanymi raz na dobę, więc sugeruje się wybór niższej dawki do dalszej oceny w trwających badaniach [23]. Kolejne badanie wykazało, że 6-letnie leczenie wosorytydem w dawce 15 µg/kg m.c było bezpieczne (nie zaobserwowano żadnych długotrwałych szkód ani zgonów), dobrze tolerowane i wykazało trwałe działanie stymulujące wzrost u dzieci. Średnie (SD) różnice w rocznej prędkości wzrostu w każdym wieku całkowitym (6-16 lat) między leczonymi i nieleczonymi dziećmi wynosiły 1,84cm/rok u leczonych chłopców i 1,44cm/rok u leczonych dziewcząt, podczas gdy u nieleczonych dzieci wyniósł 0,38cm/rok u chłopców i 0,63cm/rok u dziewcząt. Szacowany dodatkowy przyrost wzrostu wynosi 20 cm u chłopców i 16 cm u dziewcząt w okresie od 6 do 16 r.ż. w porównaniu do chorych, u których nie dojdzie do włączenia leczenia wosorytydem. Roczna prędkość wzrostu przed okresem dojrzewania zbliża się do poziomu populacji o średnim wzroście.

Po okresie dojrzewania zaobserwowano zwiększoną średnią roczną prędkość wzrostu w porównaniu z populacjami średniego wzrostu i nieleczonymi chorymi na ACH. Odkrycia te mogą pomóc w ocenie potencjału wzrostu u dzieci z achondroplazją w późniejszym dzieciństwie. Trzyletnie porównania dzieci leczonych i nieleczonych wosorytydem wykazały dodatkowy przyrost wzrostu o 5,75 cm (95% CI: 4,93, 6,57) po zastosowaniu leku. Terapia również pozytywnie wpłynęła na istotną poprawę stosunku górnego do dolnego segmentu ciała po 3 latach stosowania wosorytydu u pacjentów w wieku poniżej 11 lat u kobiet i poniżej 12 lat w przypadku mężczyzn. Badanie to było podstawą kliniczną do zatwierdzenia leczenia wosorytydem chorych na ACH od 4 miesiąca życia w Unii Europejskiej i od urodzenia w USA [22].

Rycina 1. Mechanizm działania wosorytydu w leczeniu achondroplazji [24]



PODSUMOWANIE

Achondroplazja to ciężka choroba. Wpływa na niższą jakość życia i piętnowanie społeczne ze względu na charakterystyczny wygląd chorych i brak wiedzy społeczeństwa w zakresie ACH. Obraz kliniczny pacjenta jest bardzo charakterystyczny i łatwy do postawienia diagnozy achondroplazji. Ostatni zatwierdzony lek jest przełomem w leczeniu tej choroby. Badania wykazały dużą skuteczność wosorytydu na zwiększenie wzrostu chorych. Lek charakteryzuje się bezpiecznym profilem działania długoterminowego i wykazuje kliniczną skuteczność. Stanowi bezpieczną alternatywę dla hormonu wzrostu. Istotne jest dalsze monitorowanie pacjentów w celu oceny stanu klinicznego i szybkiego działania w razie wystąpienia ewentualnych niepożądanych zdarzeń.

REFERENCJE

1. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2022;97(6):423.e1-423.e11. doi:10.1016/j.anpede.2022.10.004
2. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet*. 1995;59(2):209-217. doi:10.1002/ajmg.1320590218
3. Wojda I, Mikler-Chwastek A. Dziecko z achondroplazją – ujęcie interdyscyplinarne z perspektywy biologii i pedagogiki. *Człowiek – Niepełnosprawność – Społeczeństwo*. 2020;4(50):109–123. doi:10.5604/01.3001.0014.5019
4. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):1. doi:10.1186/s13023-018-0972-6
5. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia*. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(1):25-42. doi:10.1297/cpe.29.25
6. Bucerzan S, Alkhzouz C, Crisan M, et al. Diagnostic, treatment and outcome possibilities in achondroplasia. *Med Pharm Rep*. 2021;94(Suppl No 1):S22-S24. doi:10.15386/mpr-2222
7. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):173-189. doi:10.1038/s41574-021-00595-x
8. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008;22(1):3-18. doi:10.1016/j.berh.2007.12.008
9. Omara C, Mekary RA, Vleggeert-Lankamp CLA. Prevalence and natural development of thoracolumbar kyphosis in achondroplasia: A systematic review and meta-analysis. *Brain Spine*. 2024;5:104177. doi:10.1016/j.bas.2024.104177
10. Smid CJ, Modaff P, Alade A, Legare JM, Pauli RM. Acanthosis nigricans in achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2018;176(12):2630-2636. doi:10.1002/ajmg.a.40506

11. Sukhavasi A, O'Malley TJ, Maynes EJ, et al. Cardiac interventions in patients with achondroplasia: a systematic review. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):998-1006. doi:10.21037/jtd.2020.02.05
12. Fredwall SO, Linge J, Leinhard OD, et al. Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia. *Genet Med.* 2021;23(4):732-739. doi:10.1038/s41436-020-01024-6
13. Sleep and cardiovascular disease. *Emerging Topics in Life Sciences.* 2023;7(5):457-466. doi:10.1042/ETLS20230111
14. Saitou H, Kitaoka T, Kubota T, et al. Clinical outcomes and medical management of achondroplasia in Japanese children: A retrospective medical record review of clinical data. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2024;194(8):e63612. doi:10.1002/ajmg.a.63612
15. Saint-Laurent C, Garde-Etayo L, Gouze E. Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:253. doi:10.1186/s13023-019-1247-6
16. Fredwall SO, Åberg B, Berdal H, Savarirayan R, Solheim J. Hearing loss in Norwegian adults with achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):468. doi:10.1186/s13023-021-02095-7
17. Constantinides C, Landis SH, Jarrett J, Quinn J, Ireland PJ. Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. *Disabil Rehabil.* 2022;44(21):6166-6178. doi:10.1080/09638288.2021.1963853
18. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone.* 2021;146:115872. doi:10.1016/j.bone.2021.115872
19. Trofimchuk V, Dossanov B, Lozovoy V, et al. Quality of Life in Children With Achondroplasia Undergoing Paired Limb Lengthening With an External Fixator and Modified Distraction Control: Observational Nonrandomized Study. *JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies.* 2024;11(1):e49261. doi:10.2196/49261
20. Simran, S KDS, Dushantrao SC, Joga R, Kumar S. Vosoritide, a miracle drug, covering unmet need in achondroplasia: A regulatory update. *Intractable Rare Dis Res.* 2023;12(4):257-261. doi:10.5582/iridr.2023.01055

21. Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev.* 2015;29(14):1463-1486. doi:10.1101/gad.266551.115
22. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, et al. Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study. *Med.* Published online December 30, 2024:100566. doi:10.1016/j.medj.2024.11.019
23. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(1):25-35. doi:10.1056/NEJMoa1813446
24. Simran, S KDS, Dushantrao SC, Joga R, Kumar S. Vosoritide, a miracle drug, covering unmet need in achondroplasia: A regulatory update. *Intractable Rare Dis Res.* 2023 Nov;12(4):257-261. doi: 10.5582/irdr.2023.01055. PMID: 38024582; PMCID: PMC10680156.

WYKORZYSTANIE ZDOLNOŚCI REGENERACYJNEJ NEURONÓW OUN W LECZENIU URAZÓW RDZENIA KRĘGOWEGO – WYBRANE INNOWACYJNE METODY TERAPEUTYCZNE

Joanna Bączyk, Anna Krakowczyk-Bedoui,
Marta Tworuschka, Daria Gliwa

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

Abstrakt: Uraz rdzenia kręgowego (SCI) prowadzi do trwałych zaburzeń czucia oraz funkcji motorycznych, co znacząco obniża jakość życia pacjentów. Uszkodzenia obejmują zarówno fazę pierwotną, jak i wtórną, w której procesy zapalne, stres oksydacyjny i tworzenie blizny gwałtownie pogłębiają dysfunkcje neurologiczne. Tradycyjne podejścia terapeutyczne, takie jak farmakoterapia, chirurgia i rehabilitacja, mają ograniczoną skuteczność w przywracaniu utraconych funkcji. Obecnie coraz większą uwagę zwraca się na innowacyjne metody wspierające regenerację ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Nowoczesne strategie terapeutyczne obejmują zastosowanie bioaktywnych biomateriałów, takich jak hydrogele, nanowłókna oraz rusztowania polimerowe, które wspomagają regenerację aksonów, kolonizację komórek i angiogenezę. Ich elastyczność, biokompatybilność i przewodnictwo elektryczne umożliwiają skuteczniejsze wspieranie regeneracji niż tradycyjne materiały. Równolegle rozwijane są terapie komórkowe z wykorzystaniem różnych typów komórek macierzystych (np. MSC, NSC, iPSC), które wykazują działanie neuroprotekcyjne, przeciwzapalne oraz regeneracyjne. Uzupełnieniem powyższych metod jest stymulacja elektryczna rdzenia kręgowego, która aktywuje zachowane szlaki nerwowe i wspiera neuroplastyczność. Zintegrowane podejście, łączące biomateriały, komórki i stymulację, stanowi obiecującą ścieżkę terapii SCI, otwierając nowe możliwości w rekonstrukcji uszkodzonych struktur nerwowych oraz poprawie funkcji neurologicznych.

Słowa kluczowe: SCI, OUN, regeneracja, neuroplastyczność.

Abstract: Spinal cord injury (SCI) leads to permanent sensory and motor dysfunction, which significantly reduces patients' quality of life. The damage includes both primary and secondary phases, in which inflammatory processes, oxidative stress and glial scar formation exacerbate neurological dysfunction. Traditional therapeutic approaches, such as pharmacotherapy, surgery and

rehabilitation, have limited effectiveness in restoring lost function. Today, increasing attention is being paid to innovative approaches that promote central nervous system (CNS) regeneration. Modern therapeutic strategies include the use of bioactive biomaterials such as hydrogels, nanofibers and polymer scaffolds that promote axon regrowth, cell colonization and angiogenesis. Their flexibility, biocompatibility and electrical conductivity enable them to promote regeneration more effectively than traditional materials. In parallel, cell therapies are being developed using different types of stem cells (e.g., MSCs, NSCs, iPSCs), which exhibit neuroprotective, anti-inflammatory and regenerative effects. Complementing the above methods is electrical stimulation of the spinal cord, which activates conserved neural pathways and promotes neuroplasticity. The integrated approach, combining biomaterials, cells and stimulation, represents a promising pathway for SCI therapy, opening up new possibilities in reconstructing damaged neural structures and improving neurological function.

Keywords: SCI, CNS, regeneration, neuroplasticity.

WSTĘP

Uraz rdzenia kręgowego (SCI, ang. *spinal cord injury*) to poważne uszkodzenie neurologiczne, mogące prowadzić do trwałej niepełnosprawności, objawiającej się utratą czucia oraz kontroli nad funkcjami motorycznymi [1].

Mechanizmy patologiczne prowadzące do SCI dzielimy na pierwotne i wtórne. Obejmują one takie procesy jak: degeneracja neuronów, oligodendrocytów oraz osłonek mielinowych, które nie ulegają skutecznej odbudowie [2].

Faza pierwotna, zazwyczaj nieodwracalna, wynika z bezpośredniego urazu kręgosłupa, prowadzącego do złamań oraz przemieszczeń kręgów. Na tym etapie dochodzi do destrukcji tkanki nerwowej, przerywania aksonów, krwawienia oraz uszkodzenia bariery glejowej. Następnie dochodzi do szeregu procesów, takich jak: wzrost przepuszczalności błon komórkowych, proces zapalny, apoptoza, niedotlenienie, stres oksydacyjny, degeneracja mieliny, formowanie blizn i torbieli, które prowadzą do uszkodzenia wtórnego. To z kolei skutkuje dalszymi zmianami w rdzeniu kręgowym, nadmiernym pobudzeniem neuronów i wzrostem poziomu reaktywnych form tlenu, co może skutkować zaburzeniami neurologicznymi. Przerwanie naczyń krwionośnych może powodować wylew krwi do tkanek rdzenia, co inicjuje stan zapalny [3,4].

Istnieją dwie skale opisujące SCI: skala AIS (ang. *American Spinal Injury Association Impairment Scale*, Skala Upośledzenia Funkcji Rdzenia Kręgowego) oraz ISCIIP (ang. *International Spinal Cord Injury Pain*, Międzynarodowa Klasyfikacja Bólu Urazów Rdzenia Kręgowego). Skala AIS obejmuje ocenę neurologicznej ciężkości SCI, w tym ocenę funkcji motorycznych i sensorycznych dzieląc pacjentów na pięć kategorii funkcjonalnych od A (brak obu funkcji, całkowite

upośledzenie czynnościowe) do E (prawidłowe funkcjonowanie lub minimalny deficyt neurologiczny, stan prawidłowy) [5]. Szacuje się, że aż 80% pacjentów klasy A ASIA nie odzyskuje funkcji, podczas gdy w klasach B, C i D odsetek poprawy wynosi odpowiednio 54% i 86% [6] Skala ISCIIP kategoryzuje ból u pacjentów po urazie kręgosłupa, co ułatwia diagnozę i terapię [7].

Najczęstszymi przyczynami SCI są wypadki komunikacyjne i upadki. Istnieją, także przyczyny nietraumatyczne, takie jak nowotwory, infekcje, choroby zapalne czy zaburzenia naczyniowe. Zakres i konsekwencje urazu zależą od poziomu oraz stopnia uszkodzenia - uszkodzenie w odcinku piersiowym, lędźwiowym lub krzyżowym powoduje paraliż dolnej części ciała (paraplegię), natomiast w odcinku szyjnym może prowadzić do paraliżu czterokończynowego (tetraplegii). Stopień uszkodzenia może być częściowy lub całkowity, w zależności od skali zniszczenia tkanki nerwowej [1,6].

Każdego roku na świecie SCI dotyka od 250 000 do 500 000 osób, a z niepełnosprawnością, którą niesie za sobą to schorzenie żyje 2–3 miliony ludzi. Częstość SCI wzrosła w ostatnich 30 latach z 236 do 1298 przypadków na milion osób [8,9]. SCI częściej dotyka mężczyzn (78%) i występuje głównie w wieku 16-30 oraz 60-70 lat. Młodsza grupa doznaje urazów sportowych i komunikacyjnych, starsza – upadków. Najczęściej uszkodzany jest poziom C5 (50%), następnie odcinek piersiowy (35%) i lędźwiowy (11%). Pomimo postępu medycyny 40-letnia przeżywalność wynosi 47% przy tetraplegii i 62% przy paraplegii [6].

Obecne leczenie SCI obejmuje farmakoterapię, chirurgię, rehabilitację i opiekę pielęgniarską. W fazie ostrej kluczowe jest stabilizowanie pacjenta, a największe szanse na poprawę funkcji neurologicznych daje szybka dekompresja chirurgiczna, wykonana w ciągu 24 godzin od urazu. Natomiast w fazie przewlekłej celem jest przywrócenie funkcji, minimalizacja powikłań i reintegracja społeczna [6,11].

Nowa perspektywa leczenia SCI pojawia się dzięki osiągnięciom w inżynierii tkankowej – m.in. w zastosowaniu hydrożeli, biomateriałów wspomagających regenerację, rusztowań polimerowych, terapii komórkowej oraz stymulacji elektrycznej [10,12].

NA CZYM POLEGA REGENERACJA NEURONÓW W SCI?

Zrozumienie mechanizmów hamujących regenerację po SCI jest kluczowe dla opracowania skutecznych terapii [13]. Współczesna neurologia opiera się

na trzech głównych koncepcjach regeneracji, z których każda próbuje wyjaśnić, dlaczego dojrzały OUN nie jest zdolny do efektywnej regeneracji [14].

Pierwsza to teoria Nogo, która podkreśla rolę białka Nogo-A (ang. *reticulon 4*, retikulon 4) jako inhibitora wzrostu aksonów. Białko to, obecne w mielinie i wyrażane przez neurony oraz oligodendrocyty, hamuje wzrost neurytów i aksonów, poprzez aktywację białka RhoA (ang. *Ras homolog family member A*, białko Rho z rodziny A), które wraz z kinazą ROCK (ang. *Rho-associated protein kinase*, kinaza Rho) kontroluje organizację. Blokowanie Nogo-A lub jego receptorów (np. Nogo-66) może wspomagać regenerację aksonów i poprawiać funkcje neurologiczne po urazie rdzenia i udarze [14,15,16].

Druga to teoria blizny glejowej. Po urazie OUN astrocyty, które fizjologicznie odpowiadają za regulację bariery krew-mózg, zaczynają się intensywnie namnażać, tworząc strukturę zwaną blizną glejową. Początkowo uznawano ją za bierną barierę mechaniczną, jednak wykazano, że zawiera ona czynniki regeneracji – głównie proteoglikany siarczanu chondroityny (CSPG, ang. *chondroitin sulfate proteoglycans*). CSPG aktywują receptory (np. RPTP ζ), uruchamiając szlak Rho/ROCK, co blokuje regenerację nerwów. Z czasem teoria, mówiąca o bliznach glejowych jako barierach dla regeneracji została szeroko zaakceptowana, co zapoczątkowało badania nad terapiami ograniczającymi glejozę, jednak odkryto, że jej osłabienie może zwiększać uszkodzenia i stan zapalny, wskazując na jej ochronną rolę. Obecne strategie terapeutyczne koncentrują się więc na jej modulacji, a nie eliminacji [14,17].

Trzecia teoria, teoria CSPG, wskazuje że siarczan chondroityny (CS, ang. *chondroitin sulfate*), jako głównego inhibitora regeneracji. Astrocyty tworzą barierę między OUN a tkankami obwodowymi, natomiast w macierzy zewnątrzkomórkowej kluczową rolę odgrywa CS. Jego stopień siarczanowania wpływa na regenerację neurytów- siarczanowanie chondroityny w pozycji 4 N-acetylogalaktozaminy hamuje, a w pozycji 6 może sprzyjać regeneracji aksonów. CSPG, obecne w bliznach glejowych, dodatkowo hamują wzrost aksonów. Ich degradacja przez enzymy, takie jak chondroitynaza ABC (ChABC, ang. *Chondroitinase ABC*), może wspierać regenerację. ChABC usuwa łańcuchy siarczanowanego glikosaminoglikanu (GAG, ang. *sulfated glycosaminoglycan*), co wykazano w modelach zwierzęcych – redukuje poziom CSPG, stymuluje wzrost aksonów, zmniejsza blizny glejowe i poprawia przewodzenie nerwowe. Oprócz ChABC, inne enzymy, takie jak metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *matrix metalloproteinases*), arylosulfataza B i sialidazy, również degradują CSPG, wspierając regenerację nerwów. Dodatkowo, hamowanie receptorów

RPTP α i RhoA niweluje blokujące działanie CSPG, co może zwiększać skuteczność terapii regeneracyjnych. Specyficzny CSPG- CSPG4, NG2 (ang. *neuroglia antigen 2*) jest wyrażany w uszkodzonym rdzeniu kręgowym i wpływa na regenerację oraz proliferację oligodendrocytów [14].

Ewolucja teorii regeneracji rdzenia kręgowego wykazała, że choć przez wiele lat uważano, iż regeneracja rdzenia kręgowego nie jest możliwa, badania udowodniły, że uszkodzone aksony mogą odrastać w obecności odpowiednich komórek, takich jak komórki macierzyste, Schwanna czy glej węchowy. Aksony są w stanie przechodzić przez blizny glejowe, chociaż rola reaktywnych astrocytów w tym procesie wciąż budzi kontrowersje. Regeneracja jest aktywowana przez urazy, które uruchamiają szlaki sygnalizacyjne, takie jak Rho/ROCK, AKT/mTOR czy PKA/cAMP. W przypadku częściowych uszkodzeń rdzenia regeneracja może zachodzić stopniowo przez lata, ale wymaga precyzyjnej regulacji, aby zapobiec niekontrolowanemu wzrostowi. Natomiast w przypadku całkowitych uszkodzeń proces ten jest zbyt wolny, by przywrócić pełną funkcję w krótkim czasie. Dodatkowe bariery, takie jak białka blizn glejowych oraz molekuly blokujące wzrost, jak Nogo, utrudniają regenerację. Badania sugerują, że przełamanie tych przeszkód, na przykład poprzez wyciszenie genu PTEN, może poprawić proces odbudowy. Mimo dowodów na regenerację aksonów, pełne odzyskanie funkcji motorycznych i sensorycznych wciąż pozostaje wyzwaniem, które wymaga dodatkowych czynników umożliwiających odbudowę funkcjonalnych połączeń neuronalnych [14,18,19,20].

HYDROŻELE I BIOMATERIAŁY WSPOMAGAJĄCE REGENERACJĘ

Macierz zewnątrzkomórkowa (ECM, ang. *extracellular matrix*) stanowi około 20% objętości OUN i pełni kluczową rolę w regeneracji tkanek miękkich. Rusztowania biomateriałowe inspirowane ECM wspierają regenerację nerwów poprzez ograniczanie bliznowacenia glejowego, ułatwianie regeneracji neurytów, promowanie kolonizacji komórek oraz wspomaganie odbudowy naczyń krwionośnych. W regeneracji rdzenia kręgowego kluczowe są biomateriały naśladujące właściwości chemiczne i mechaniczne naturalnej ECM, które jednocześnie nie wywołują odpowiedzi immunologicznej. Efektywność rusztowań zależy od ich porowatości, sztywności i przewodności elektrycznej. Optymalna wielkość porów (10–100 μm) oraz wysoka porowatość (~90%) wspierają migrację i proliferację komórek. Sztywność powinna odpowiadać elastyczności tkanki nerwowej, ponieważ jej nadmiar hamuje wydłużanie aksonów. Przewodzące polimery

(np. polipirol, polianilina) i nanomateriały węglowe (CNT ang. *carbon nanotubes*, CNF, ang. *carbon nanofibers*, grafen) wspierają odbudowę połączeń nerwowych, choć ich zastosowanie ograniczają sztywność i potencjalna toksyczność. Alternatywą są przewodzące hydrożele, które łączą elastyczność mechanicznego podłoża z właściwościami przewodnictwa elektrycznego, zapewniając lepsze warunki dla regeneracji neuronów [21,22].

W inżynierii tkankowej stosuje się hydrożele, nanowłókna i gąbki, które mogą być optymalizowane przez neurotroficzne czynniki wzrostu (NGF, ang. *nerve growth factors*) i komórki macierzyste. Innowacyjne połączenia hydrożeli z materiałami przewodzącymi pozwalają przezwyciężyć ograniczenia kruchych polimerów i poprawić bioelektryczne właściwości implantów, co czyni je obiecującą strategią w regeneracji OUN [21].

Hydrożele do wstrzykiwań w regeneracji OUN

Hydrożele do wstrzykiwań stanowią obiecującą metodę wspomagania regeneracji tkanek nerwowych, wykorzystywaną zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Dzięki biokompatybilności, biodegradowalności oraz zdolności do tworzenia strukturalnych matryc, hydrożele sprzyjają odbudowie uszkodzonego rdzenia kręgowego [21,23].

Zarówno naturalne polimery, takie jak kolagen, alginian, chitozan czy kwas hialuronowy (HA, ang. *hyaluronic acid*), jak i syntetyczne materiały, np. PEG (poli(glikol etylenowy), ang. *poly(ethylene glycol)*) czy SAP (samoskładający się wstrzykiwalny peptyd, ang. *self-assembling injectable peptide*), umożliwiają dostosowanie właściwości hydrożeli do potrzeb terapeutycznych, zapewniając odpowiednią mechanikę i kontrolowaną degradację bez konieczności ich chirurgicznego usuwania. Polimery syntetyczne zostały opracowane w celu przezwyciężenia ograniczeń materiałów naturalnych, takich jak zmienność biologiczna, niska stabilność czy trudności w standaryzacji parametrów fizykochemicznych [21,24].

Właściwości hydrożeli mają kluczowe znaczenie dla ich efektywności. Muszą być biokompatybilne i nie wywoływać reakcji immunologicznych, a ich żelowanie powinno przebiegać na tyle szybko, by zapobiec wyciekowi, a jednocześnie umożliwiać bezpieczne podanie. Struktura hydrożelu powinna być porowata, by ułatwiać wymianę składników odżywczych oraz eliminację produktów przemiany materii. Mogą być projektowane z wykorzystaniem różnych mechanizmów sieciowania – fizycznych (zmiana temperatury, pH, oddziaływania elektrostatyczne) lub chemicznych (reakcje enzymatyczne, sieciowanie chemiczne) [21,25].

W zależności od składu i mechanizmu działania, wyróżnia się różne rodzaje hydrożeli (tabela 1.).

Tabela 1. Rodzaje hydrożeli do wstrzykiwań stosowanych w regeneracji OUN.

Rodzaj hydrożelu	Mechanizm działania	Zastosowanie w OUN
Termoczuły	Żeluje w temperaturze fizjologicznej (ok. 37°C), bez potrzeby czynników chemicznych	Ułatwia aplikację, stosowany m.in. w terapii TBI
pH-wrażliwy	Reaguje na zmiany pH, umożliwiając kontrolowane żelowanie	Działa w środowiskach o zmienionym pH, np. w miejscach uszkodzenia lub zapalenia
Elektroaktywne	Przewodzi impulsy elektryczne, wspiera aktywność neuronów	Ułatwia odbudowę przewodnictwa nerwowego
Magnetyczne	Reaguje na pole magnetyczne, umożliwia kontrolę nad pozycją hydrożelu lub komórek	Ukierunkowuje regenerację i migrację komórek nerwowych
Samoleczące	Odbudowuje strukturę po uszkodzeniu dzięki dynamicznym wiązaniam	Zapewnia trwałość i sprzyja długoterminowej regeneracji tkanki mózgowej i rdzeniowej
Z ładunkiem terapeutycznym	Uwalnia bioaktywne substancje (np. H ₂ S, egzosomy, leki)	Stosowany w terapii przeciwzapalnej, neuroprotektoryjnej i stymulującej neurogenezę

Tabela opracowana na podstawie publikacji Hasanazadeh i wsp. [21]
 OUN (ośrodkowy układ nerwowy), pH (łac. *Pondus Hydrogenii*),
 TBI (ang. *traumatic brain injury*), °C (stopnie Celsjusza)

Kwas hialuronowy, będący składnikiem ECM, wspiera połączenia komórkowe i neuronowe, natomiast PEG i SAP, umożliwiają precyzyjne dostosowanie właściwości mechanicznych i kontrolowaną degradację, co zwiększa ich użyteczność terapeutyczną. Obecnie badania nad hydrożelami skupiają się m.in. na rozwoju biodruku 3D i tworzeniu fantomów tkanki mózgowej, które sprzyjają regeneracji aksonów i zmniejszają stan zapalny [21].

W regeneracji mózgu, zwłaszcza po udarze lub urazach typu TBI (urazowe uszkodzenie mózgu, ang. *traumatic brain injury*), hydrożele tworzą strukturalne wsparcie sprzyjające wzrostowi zdrowych komórek. HA wspomaga integrację neuronów, natomiast materiały takie jak jedwabie z kontrolowanym uwalnianiem siarkowodoru oraz systemy z egzosomami korzystnie wpływają na procesy neurogenezy i remielinizacji [21,25]. W przypadku SCI hydrożele umożliwiają

tworzenie środowiska wspierającego migrację komórek nerwowych, a zastosowanie substancji takich jak dopamina czy materiałów reagujących na pole magnetyczne wykazuje potencjał w odbudowie funkcji ruchowych [21]. Samoleczące hydrożele, szczególnie te oparte na HA, mogą dodatkowo wspierać angiogenezę i procesy regeneracyjne [25].

Hydrożele do wstrzykiwań stanowią obiecującą platformę terapeutyczną w regeneracji OUN. Oferują wsparcie strukturalne, redukują stan zapalny, wspomagają migrację komórek i integrację z otaczającą tkanką. Mimo rosnącego potencjału, nadal istnieją wyzwania związane z optymalizacją ich właściwości mechanicznych i biologicznych, co stanowi istotny kierunek dalszych badań [21].

Nanowłókna-hydrożele w regeneracji rdzenia kręgowego

Iniecyjne nanowłókna-hydrożele (NHC, ang. *injectable nanofiber-hydrogel composite*) stanowią obiecujący materiał biomimetyczny łączący właściwości mechaniczne nanowłókien z elastycznością hydrożeli. W procesie regeneracji po SCI, wykazują potencjał terapeutyczny, zapewniając wsparcie strukturalne oraz wspomagając regenerację komórek nerwowych.

Nanowłókna-hydrożele to kompozyty łączące właściwości nanowłókien uzyskiwanych najczęściej poprzez proces elektroprzędzenia- z hydrożelami, które cechują się wysoką zdolnością do wiązania wody i elastycznością. Dzięki tej strukturze NHC można łatwo wprowadzić do uszkodzonego rdzenia kręgowego, gdzie zapewniają odpowiednią porowatość i przepuszczalność, umożliwiając skuteczne dostarczanie składników odżywczych i cząsteczek sygnałowych wspierających regenerację tkanek.

NHC wspomagają regenerację uszkodzonego rdzenia kręgowego na kilku poziomach. Nanowłókna zapewniają wsparcie strukturalne zapobiegając dalszemu uszkodzeniu i deformacji tkanek, natomiast hydrożele, tworzą odpowiednie mikrośrodowisko dla regenerujących się komórek, wspomagając ich wzrost i różnicowanie. Ponadto badania wykazują, że, NHC sprzyjają polaryzacji makrofagów typu M2, które wykazują działanie proregeneracyjne, a także wspierają angiogenezę, poprawiając zaopatrzenie tkanek w tlen i składniki odżywcze. Terapia z wykorzystaniem NHC prowadzi także do wzrostu liczby niedojrzałych neuronów oraz gęstości aksonów, co świadczy o poprawie regeneracji komórek nerwowych.

Chociaż NHC wykazują potencjał w poprawie regeneracji tkanek, pełna regeneracja funkcji motorycznych nie została jeszcze osiągnięta, co wskazuje na potrzebę dalszych badań nad optymalizacją tych materiałów [26].

Nanocząsteczki tlenku ceru w regeneracji rdzenia kręgowego

Nanocząsteczki tlenku ceru (CeO_2) zyskują rosnącą popularność w medycynie regeneracyjnej, głównie dzięki swoim wyjątkowym właściwościom przeciwutleniającym i neuroprotektynym. CeO_2 neutralizuje wolne rodniki, co czyni go cennym materiałem wspomagającym regenerację nerwów w przypadku SCI. Ponadto CeO_2 ma zdolność przechodzenia między stanami oksydacyjnymi (Ce^{4+} i Ce^{3+}), co pozwala pełnić rolę katalizatora w reakcjach redoks, kluczowych w ograniczaniu stresu oksydacyjnego w uszkodzonych tkankach, typowego dla SCI.

CeO_2 wspomaga regenerację rdzenia kręgowego, m.in. poprzez redukcję stanu zapalnego, który może utrudniać procesy naprawcze. Dzięki modulowaniu aktywności mikrogleju i zmniejszeniu ekspresji białka Iba-1 przyczynia się do ograniczenia przewlekłego zapalenia. Dodatkowo zwiększa ekspresję białek Tau i Mag, które są niezbędne do mielinizacji aksonów i regeneracji komórek nerwowych.

Dzięki właściwościom przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym CeO_2 wykazuje również działanie neuroprotektynne, łagodząc objawy bólu neuropatycznego. W przeprowadzonym badaniu na modelach zwierzęcych (samcach szczurów) przez Rahimi i wsp. wykazano, że właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne pomagają łagodzić objawy bólu, w tym hiperalgezię termiczną oraz alłodynię mechaniczną i zimną.

W leczeniu SCI, nanocząsteczki CeO_2 wykazują obiecujące efekty w poprawie funkcji motorycznych oraz w redukcji bólu neuropatycznego. Ich zdolność antyoksydacyjna przyspiesza regenerację tkanek i ogranicza przewlekłe zapalenie, co czyni je wartościowym składnikiem terapii uszkodzeń OUN [27].

Trójwymiarowe gąbki nanowłókniste w regeneracji rdzenia kręgowego

Inżynieria tkanek nerwowych staje się obiecującą metodą naprawy SCI. Wśród różnych podejść, gąbki nanowłókniste, wytwarzane metodą elektroprzędzenia i spieniania gazowego, stanowią nowatorską formę trójwymiarowego (3D, ang. *three-dimensional*) rusztowania. Dzięki wyrównanej strukturze, wysokiej

porowatości i hierarchicznej organizacji, przypominającej ECM, stwarzają one sprzyjające środowisko do różnicowania neuronowych komórek macierzystych (NSC, ang. *neural stem cell*), wspierając regenerację aksonów oraz tworzenie funkcjonalnych połączeń synaptycznych.

3D gąbki wykonane z polikaprolaktonu (PCL, ang. *polycaprolactone*) i poli(p-dioxanonu) (PPDO, ang. *poly(p-dioxanone)*) pozwalają na skuteczne zaszczepienie i utrzymanie NSC, ułatwiając ich integrację z tkanką gospodarza. Dzięki mikroskalowym odstępom między warstwami możliwa jest lepsza infiltracja i proliferacja komórek, a wyrównana orientacja włókien kieruje wzrostem aksonów wzdłuż osi rdzenia.

Li i wsp. przeprowadzili badania *in vivo*, które wykazały, że implantacja gąbek z zaszczepionymi NSC w modelu szczura z SCI sprzyja regeneracji neuronalnej, poprawia funkcje motoryczne i strukturalną odbudowę tkanki nerwowej [28]. Gąbki te, dzięki swojej strukturze, indukują również mechanizmy adhezji komórkowej i aktywację szlaków sygnałowych:

- MAPK (ang. *Mitogen-Activated Protein Kinase*)- kaskada sygnałowa regulująca wzrost, różnicowanie komórek i odpowiedź na stres, poprzez aktywację kinaz białkowych [29],
- PI3K/AKT, (ang. *phosphoinositide 3-kinase/AKT protein kinase*)- kaskada sygnałowa, która reguluje procesy komórkowe takie jak wzrost, przeżycie, metabolizm i migrację komórek, poprzez aktywację kinazy AKT [30], co dodatkowo wspiera różnicowanie i dojrzewanie NSC [28].

W porównaniu z tradycyjnymi rusztowaniami 2D (ang. *two-dimensional*), 3D gąbki nanowłókniste wykazują znacznie wyższą porowatość (~98%), lepsze właściwości transportowe (dla tlenu i składników odżywczych), a także ograniczają niepożądane reakcje zapalne, sprzyjając długotrwałemu przeżyciu komórek.

Gąbki nanowłókniste stanowią przełomowe rozwiązanie w regeneracji rdzenia kręgowego. Łącząc biomimetyczną architekturę z funkcjonalnością, wspierają one kompleksowy proces naprawy NSC i stwarzają nadzieję na skuteczne terapie w leczeniu SCI [28].

Bioaktywne rusztowania o zwiększonym ruchu supramolekularnym w leczeniu SCI

W badaniach nad regeneracją rdzenia kręgowego zastosowano bioaktywne supramolekularne polimery peptydowe, amfifile peptydowe (PA, ang. *peptide amphiphiles*), zawierające:

- motywy IKVAV (pięcioaminokwasowy motyw peptydowy- sekwencja: izoleucyna – lizyna – walina – alanina – walina - sprzyjający różnicowaniu neuronów)
- FGF2-mimetyczny peptyd (ang. *fibroblast growth factor-2*) wspomagający proliferację i przeżycie komórek.

Kluczowym czynnikiem warunkującym ich skuteczność okazała się ruchliwość supramolekularna, regulowana przez modyfikację domen tetrapeptydowych. Większa mobilność nanowłókien PA korelowała z lepszą aktywnością receptorów kinaz tyrozynowych, receptora dla czynnika wzrostu fibroblastów 1 (FGFR1, ang. *fibroblast growth factor receptor 1*) i integryny $\beta 1$ (ITGB1, ang. *integrin beta 1*), wzrostem aktywności biologicznej i poprawą regeneracji funkcjonalnej.

Badania in vitro wykazały, że PA z motywem IKVAV aktywują receptor ITGB1, co stymuluje różnicowanie neuronów. Najwyższą aktywność wykazywały PA2 i PA5. Obniżenie ruchliwości włókien (np. przez jony Ca^{2+}) zmniejszało sygnalizację, potwierdzając zależność efektów biologicznych od dynamiki strukturalnej.

W modelu in vivo (mysz po SCI), optymalna mieszanka IKVAV PA2 + FGF2 PA1 (90:10) tworzyła stabilny hydrożel, który ulegał biodegradacji in situ. Zastosowanie bioaktywnego rusztowania o zwiększonym ruchu supramolekularnym przyniosło szereg korzystnych efektów regeneracyjnych w uszkodzonym rdzeniu kręgowym. Zaobserwowano ponad 50-krotny wzrost odrostu aksonów, dróg korowo-rdzeniowych i serotonergicznym w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzono również remielinizację oraz redukcję blizny glowej. Dodatkowo odnotowano zwiększoną ekspresję białek regeneracyjnych, takich jak GAP-43 i laminina, poprawę angiogenezy, a także zwiększone przeżycie neuronów. Wszystkie te zmiany świadczą o silnym działaniu neuroregeneracyjnym zastosowanego systemu. Nie zaobserwowano lokalnej neurogenezy, co wskazuje na ochronne i wspomagające działanie PA, a nie na indukcję nowych neuronów.

Dynamika supramolekularna PA bezpośrednio wpływa na ich bioaktywność i skuteczność terapeutyczną. Kombinacja IKVAV PA2 + FGF2 PA1 stanowi efektywne, samogenerujące się rusztowanie wspomagające kluczowe procesy neuroregeneracyjne: różnicowanie neuronalne, mielinizację, angiogenezę, odrost aksonów oraz poprawę mikrośrodowiska po SCI [31].

TERAPIE KOMÓRKAMI MACIERZYSTYMI W SCI

Komórki macierzyste stanowią obiecującą metodę terapeutyczną w leczeniu SCI, wykazując działanie neuroprotektcyjne, immunomodulujące i wspierające regenerację układu nerwowego. Różne ich typy (tabela 2.) oferują zróżnicowane efekty terapeutyczne, oddziałując na określone aspekty patologii SCI, m.in. wymianę komórek, wsparcie troficzne, tworzenie rusztowań i wiele innych [32].

Tabela 2. Rodzaje komórek macierzystych stosowanych w terapii urazów rdzenia kręgowego oraz mechanizm ich działania.

Rodzaj komórek	Pochodzenie	Mechanizm działania
BM-MSC	Szpik kostny	Transróżnicowanie, fuzja komórek, modulacja zapalenia, wydzielanie czynników neurotroficznych, tropizm do miejsca urazu
U-MSC	Krew pępowinowa, tkanka pępowiny	Migracja do uszkodzeń, hamowanie apoptozy, zmniejszanie blizn glejowych przez modulację MMP, regulacja różnicowania przez Wnt3a
AD-MSC	Tkanka tłuszczowa	Transróżnicowanie, angiogeneza, regulacja ERK/Akt, działanie przeciwzapalne
NSC/NPC	Mózg (hipokamp), kanał centralny rdzenia	Różnicowanie w neurony i komórki glejowe, modulacja zapalenia, neurotrofia
iPSC	Komórki somatyczne (fibroblasty skóry)	Hamowanie demielinizacji, tworzenie synaps i wydzielanie czynników neurotroficznych, hamowanie bliznowacenia glejowego, wspomaganie kiełkowania aksonów, poprawa funkcji oddechowych
EV	Z różnych typów komórek macierzystych (U-MSC, NSC, AD-MSC, BM-MSC)	Transport substancji, chemotaksja, ochrona komórki przed apoptozą, zmniejszenie stanu zapalnego, zwiększenie angiogenezy
ESC	Komórki zarodkowe	Różnicowanie w komórki nerwowe i glejowe

Tabela opracowana na podstawie publikacji Huang i wsp. [32]

BM-MSC (ang. *bone marrow mesenchymal stem cells*), U-MSC (ang. *umbilical mesenchymal stem cells*), EV (ang. *extracellular vesicles*), AD-MSC (ang. *adipose-derived mesenchymal stem cells*), NSC/NPC (ang. *neural stem cells/ neural progenitor cells*), ESC (ang. *embryonic stem cells*), iPSC (ang. *induced pluripotent stem cells*), EVs (ang. *extracellular vesicles*), (MMP, ang. *matrix metalloproteinases*),

BM-MSC (ang. *bone marrow mesenchymal stem cells*, mezenchymalne komórki macierzyste szpiku kostnego) charakteryzują się autologicznymi przeszczepami, co zmniejsza ryzyko reakcji immunologicznych, oraz mają zdolność do poprawy mikrośrodowiska rdzenia kręgowego (kotransplantacja z innymi komórkami, np. Schwanna), redukując stan zapalny i wspomagania regeneracji aksonów (m.in. przez modyfikacje genowe np. nadekspresję mikroRNA-124, wyciszanie Nogo-66 i TNF- α), co prowadzi do poprawy funkcji motorycznych. Ich proliferacja i przeżywalność po przeszczepieniu są jednak ograniczone, co może wpływać na skuteczność długoterminowej regeneracji [32,33].

U-MSC (ang. *umbilical mesenchymal stem cells*, komórki macierzyste z pępowiny), wykazują zdolność migracji do uszkodzonych miejsc, gdzie hamują apoptozę i wspierają regenerację neuronów, co poprawia funkcje czuciowe i motoryczne [32]. Park i wsp. zaobserwowali największą skuteczność terapeutyczną U-MSC tydzień po SCI, w porównaniu do podania po 12 godzinach lub 2 tygodniach, co sugeruje optymalny czas interwencji [34]. Chociaż wyniki są obiecujące, ich skuteczność w przewlekłych stadiach SCI wymaga dalszej weryfikacji [32].

AD-MSC (ang. *adipose-derived mesenchymal stem cells*, mezenchymalne komórki macierzyste pochodzące z tłuszczu) są łatwe do pozyskania, mają wysoką proliferację oraz wykazują działanie angiogenne i przeciwzapalne. Sprzyjają regeneracji rdzenia kręgowego, poprawiają funkcje motorycznych, a także erekcję, bez ryzyka nowotworowego. Wykazują skuteczność zarówno w ostrym, jak i przewlekłym SCI [32,35]. Wymagają jednak dalszej standaryzacji metod hodowli i stosowania oraz szerszych badań nad długoterminowymi efektami.

NSC/NPC (ang. *neural progenitor cells*, neuronowe komórki progenitorowe) cechuje wysoka plastyczność, umożliwiającą różnicowanie się w neurony i komórki glejowe. Wspierają remielinizację, co jest istotne w regeneracji rdzenia i poprawie funkcji oddechowych i ruchowych. Ich skuteczność jest jednak bardziej zauważalna w początkowych fazach SCI, a w postaciach przewlekłych ich działanie jest ograniczone.

ESC (ang. *embryonic stem cells*, embrionalnymi komórkami macierzystymi) mimo etycznych kontrowersji dotyczących ich pozyskiwania, wykazują ogromny potencjał w różnicowaniu się w neurony i komórki glejowe. Mogą tym samym zastępować uszkodzone komórki nerwowe, oferując szerokie możliwości terapeutyczne. Jednym z głównych wyzwań pozostaje jednak ryzyko nowotworzenia.

iPSC (ang. *induced pluripotent stem cells*, indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste) stanowią etycznie akceptowalną alternatywę dla ESC, umożliwiając autologiczny przeszczep. Różnicowane w komórki nerwowe, wspierają

regenerację rdzenia kręgowego poprzez hamowanie demielinizacji, tworzenie synaps i wydzielanie czynników neurotroficznych. Ich skuteczność zależy od zgodności anatomicznej i może być zwiększana za pomocą modyfikacji genetycznych i biomateriałów. Do głównych ograniczeń należą ryzyko nowotworzenia oraz brak standaryzacji procedur terapeutycznych.

EVs (ang. *extracellular vesicles*, pęcherzyki zewnątrzkomórkowe), w tym egzosomy, to małe struktury, przenoszące kwasy nukleinowe, białka i lipidy, które odgrywają kluczową rolę w komunikacji międzykomórkowej. Dzięki niskiej immunogenności i wysokiej biokompatybilności, są obiecującymi narzędziami terapeutycznymi w leczeniu SCI. Egzosomy pochodzące z komórek macierzystych mogą hamować stan zapalny, chronić przed apoptozą i wspierać regenerację. Ograniczenia EVs obejmują trudności w standaryzacji metod izolacji, ryzyko reakcji immunologicznych przy długoterminowym stosowaniu oraz niepełne zrozumienie mechanizmów działania. Dodatkowo, efektywne dostarczanie EVs do tkanek docelowych wciąż stanowi wyzwanie.

Terapia komórkami macierzystymi stanowi jedno z najbardziej perspektywicznych podejść w leczeniu SCI. Poszczególne typy komórek wpływają na różne aspekty patologii SCI, co wskazuje na potrzebę stosowania terapii złożonych – łączących różne populacje komórek, biomateriały, leki i techniki wspomagające. Przyszłość leczenia SCI opiera się na indywidualnie dobranych, wieloskładnikowych strategiach regeneracyjnych [32].

STYMULACJA ELEKTRYCZNA RDZENIA KRĘGOWEGO W SCI

SCI zaburza przewodnictwo nerwowe między mózgiem a kończynami, prowadząc do poważnych deficytów ruchowych i czuciowych [36]. Ze względu na ograniczoną zdolność regeneracji OUN, coraz częściej stosuje się stymulację elektryczną, mającą na celu aktywację zachowanych struktur nerwowych oraz wspieranie procesów neuroplastyczności [37].

Stymulacja elektryczna, której początki sięgają lat 60. XX wieku (pierwotnie stosowana w terapii opadania stopy poprzez stymulację nerwu strzałkowego) [38], przeszła istotną ewolucję i obecnie znajduje szerokie zastosowanie w terapii pacjentów po SCI, polega na dostarczaniu impulsów elektrycznych do sparaliżowanych grup mięśniowych w celu wywołania kontrolowanych skurczów mięśni. Stosuje się ją zarówno w celu odzyskiwania funkcji motorycznych, jak i zapobiegania powikłaniom wtórnym, takim jak zanik mięśni czy spastyczność [37,39].

Do najczęściej stosowanych form należą funkcjonalna stymulacja elektryczna (FES, ang. *functional electrical stimulation*), przeszczątkowa stymulacja nerwów

(TENS, ang. *transcutaneous electrical neural stimulation*), neuromięśniowa stymulacja elektryczna (NMES, ang. *neuromuscular electrical stimulation*), a także stymulacja rdzenia kręgowego, nerwów czaszkowych i obwodowych. Skuteczność i siła skurczów, zależy od parametrów impulsu, takich jak częstotliwość, czas trwania i amplituda. Odpowiednio dobrane ustawienia umożliwiają uzyskanie trwałych i funkcjonalnych skurczów bez nadmiernego zmęczenia mięśni. Systemy FES mogą działać w trybie otwartej lub zamkniętej pętli, ten drugi wariant z wykorzystaniem biofeedbacku zapewnia większą precyzję działania. W zależności od celu terapeutycznego i poziomu inwazyjności, wykorzystywane są różne typy elektrod (tabela 3.) [39].

Tabela 3. Typy elektrod i parametry impulsów w FES.

Kategoria	Typ elektrody/ parametr impulsu	Opis	Zalety	Wady
Typ elektrody	Implantowane	Chirurgicznie wszczepiane w pobliżu nerwów.	Wysoka precyzja stymulacji.	Brak możliwości zmiany położenia, konieczność operacji.
	Przezskórne	Tymczasowe elektrody umieszczone pod skórą.	Precyzyjna stymulacja przy niższej inwazyjności.	Ograniczona trwałość, może wymagać częstych wymian.
	Powierzchniowe (transkutaniczne)	Przyklejane do skóry, łatwe w aplikacji.	Łatwe w użyciu, nieinwazyjne.	Mniej selektywne, wymagają wyższych natężeń prądu.
Parametry impulsu	Częstotliwość	20–50 Hz (preferowane 20–25 Hz w SCI).	Zapewnia skurcze tężcowe; niższe częstotliwości w SCI zmniejszają zmęczenie mięśni.	Może wymagać dostosowania dla indywidualnych potrzeb pacjenta.
	Kształt impulsu	Biphasyczne (symetryczne lub zrównoważone asymetryczne).	Bezpieczne dla tkanek i skuteczne terapeutycznie, pozwalają na precyzyjną stymulację.	Może wymagać dopasowania w zależności od stanu pacjenta.
	Czas trwania i amplituda	Dobierane indywidualnie w zależności od lokalizacji elektrod i celu terapii.	Zoptymalizowanie efektów rehabilitacyjnych.	Niewłaściwie dobrane parametry mogą prowadzić do niedostatecznej skuteczności terapii.

Tabela opracowana na podstawie publikacji Marquez-Chin [39]
SCI (ang. ang. *spinal cord injury*), Hz (ang. *hertz*)

Stymulacja elektryczna wspiera reorganizację struktur nerwowych dzięki mechanizmom neuroplastyczności. — zwłaszcza zsynchronizowane z aktywnością ruchową pacjenta — prowadzi do wzmocnienia istniejących połączeń synaptycznych, zgodnie z zasadą Hebb'a, co może skutkować trwałymi zmianami w organizacji sieci neuronalnych [37,40]. TENS i NMES znajdują zastosowanie w redukcji bólu i spastyczności oraz poprawie siły mięśniowej. U pacjentów z wysokimi urazami rdzenia alternatywą dla respiratora może być stymulacja nerwu przeponowego. Coraz większe znaczenie zyskuje także stymulacja rdzenia kręgowego (SCS, ang. *spinal cord stimulation*), wykazująca korzystny wpływ na funkcje ruchowe, układ autonomiczny oraz neuroregenerację. Inne formy stymulacji, takie jak przezczaszkowa stymulacja prądem stałym (tDCS, ang. *transcranial direct current stimulation*) czy przedśionkowa stymulacja galwaniczna (GVS, ang. *galvanic vestibular stimulation*), wspierają równowagę, koordynację i aktywność korową [37].

Rozwój technologii umożliwił powstanie zaawansowanych neuroprotez integrujących FES z czujnikami, interfejsami użytkownika, ortezami i systemami mózg-komputer (BCI, ang. *brain-computer interface*). Przykładem jest system Parastep, umożliwiający pacjentom stanie i chód, natomiast urządzenia wspomagające tułów poprawiają postawę, oddychanie i równowagę. Wprowadzane są również innowacyjne rozwiązania ograniczające szybkie zmęczenie mięśni [39]. Przyszłość terapii opiera się na technologiach ubieralnych, takich jak inteligentna odzież stymulująca firmy Myant, umożliwiająca codzienne, samodzielne prowadzenie terapii w warunkach domowych [41]. Wykorzystanie zaawansowanych metod obrazowania, takich jak rezonans magnetyczny z traktografią, pozwala na indywidualne prognozowanie skuteczności leczenia i personalizację terapii, co stanowi istotny krok w kierunku medycyny precyzyjnej [37].

Funkcjonalna stymulacja elektryczna, łącząca tradycyjne podejście rehabilitacyjne z nowoczesnymi technologiami, stanowi obecnie jedno z najważniejszych narzędzi w procesie neurorehabilitacji pacjentów po SCI. Otwiera nowe możliwości przywracania funkcji ruchowych, poprawy jakości życia oraz wspierania regeneracji układu nerwowego [37,39].

WNIOSKI

Nowoczesne terapie regeneracyjne oferują obiecujące możliwości leczenia SCI, które dotychczas były trudne do osiągnięcia. Lepsze zrozumienie mechanizmów hamujących regenerację – takich jak działanie białka Nogo-A, tworzenie

blizny glejowej czy obecność CSPG – otwiera drogę do opracowywania nowych, skutecznych strategii terapeutycznych. Biomateriały, takie jak hydrożele i nanowłókna, wspomagają odbudowę strukturalną i funkcjonalną uszkodzonego rdzenia kręgowego, redukując bliznowacenie i wspierając wzrost aksonów. Terapie komórkami macierzystymi wykazują potencjał neuroprotekcyny i wspomagają regenerację szczególnie w połączeniu z biomateriałami, co zwiększa ich skuteczność. Stymulacja elektryczna, m.in. FES, odgrywa istotną rolę w poprawie funkcji motorycznych i neuroplastyczności, stając się kluczowym elementem nowoczesnej neurorehabilitacji. W przyszłości kombinacja różnych strategii terapeutycznych może znacząco poprawić rokowania pacjentów z SCI oraz jakość ich życia.

REFERENCJE

1. Soares, S., von Boxberg, Y., & Nothias, F. (2020). Repair strategies for traumatic spinal cord injury, with special emphasis on novel biomaterial-based approaches. *Revue Neurologique*, 176(4), 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.029>
2. Tsata, V., Kroehne, V., Wehner, D., Rost, F., Lange, C., Hoppe, C., Kurth, T., Reinhardt, S., Petzold, A., Dahl, A., Loeffler, M., Reimer, M. M., & Brand, M. (2020). Reactive oligodendrocyte progenitor cells (re-) myelinate the regenerating zebrafish spinal cord. *Development*, 147(24), dev193946. <https://doi.org/10.1242/dev.193946>
3. Bennett J, Das JM, Emmady PD. Spinal Cord Injuries. 2024 Dec 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32809556.
4. Anjum, A., Yazid, M. D., Fauzi Daud, M., Idris, J., Ng, A. M. H., Selvi Naicker, A., Ismail, O. H. R., Athi Kumar, R. K., & Lokanathan, Y. (2020). Spinal Cord Injury: Pathophysiology, Multimolecular Interactions, and Underlying Recovery Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7533. <https://doi.org/10.3390/ijms21207533>
5. De Miguel-Rubio, A., Gallego-Aguayo, I., De Miguel-Rubio, M. D., Arias-Avila, M., Lucena-Anton, D., & Alba-Rueda, A. (2023). Effectiveness of the Combined Use of a Brain–Machine Interface System and Virtual Reality as a Therapeutic Approach in Patients with Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Healthcare*, 11(24), 3189. <https://doi.org/10.3390/healthcare11243189>

6. Alizadeh, A., Dyck, S. M., & Karimi-Abdolrezaee, S. (2019). Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00282>
7. Bryce, T. N., Biering-Sørensen, F., Finnerup, N. B., Cardenas, D. D., Defrin, R., Lundeberg, T., Norrbrink, C., Richards, J. S., Siddall, P., Stripling, T., Treede, R.-D., Waxman, S. G., Widerström-Noga, E., Yezierski, R. P., & Dijkers, M. (2011). International Spinal Cord Injury Pain Classification: part I. Background and description. *Spinal Cord*, 50(6), 413–417. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.156>
8. Hashimoto, S., Nagoshi, N., Nakamura, M., & Okano, H. (2023). Regenerative medicine strategies for chronic complete spinal cord injury. *Neural Regeneration Research*, 19(4), 818–824. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.382230>
9. Khorasanizadeh, M.; Yousefifard, M.; Eskian, M.; Lu, Y.; Chalangari, M.; Harrop, J.S.; Rahimi-Movaghar, V. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg.* 2019, 30, 683–699.
10. Arriero-Cabañero, A., García-Vences, E., Sánchez-Torres, S., Aristizabal-Hernandez, S., García-Rama, C., Pérez-Rizo, E., Fernández-Mayoralas, A., Grijalva, I., Buzoianu-Anguiano, V., Doncel-Pérez, E., & Mey, J. (2024). Transplantation of Predegenerated Peripheral Nerves after Complete Spinal Cord Transection in Rats: Effect of Neural Precursor Cells and Pharmacological Treatment with the Sulfoglycolipid Tol-51. *Cells*, 13(16), 1324. <https://doi.org/10.3390/cells13161324>
11. Hu, X., Xu, W., Ren, Y., Wang, Z., He, X., Huang, R., Ma, B., Zhao, J., Zhu, R., & Cheng, L. (2023). Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01477-6>
12. Sharma, S., Kalyani, N., Dutta, T., Velázquez-González, J. S., Llamas-Garro, I., Ung, B., Bas, J., Dubey, R., & Mishra, S. K. (2024). Optical Devices for the Diagnosis and Management of Spinal Cord Injuries: A Review. *Biosensors*, 14(6), 296. <https://doi.org/10.3390/bios14060296>

13. Al Mamun, A., Quan, Z., Geng, P., Wang, S., Shao, C., & Xiao, J. (2024). Targeting Remyelination in Spinal Cord Injury: Insights and Emerging Therapeutic Strategies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 30(12), 1–15. <https://doi.org/10.1111/cns.70193>
14. Young, W. (2014). Spinal Cord Regeneration. *Cell Transplantation*, 23(4-5), 573–611. <https://doi.org/10.3727/096368914x678427>
15. Josephson, A., Widenfalk, J., Widmer, H. W., Olson, L., & Spenger, C. (2001). NOGO mRNA Expression in Adult and Fetal Human and Rat Nervous Tissue and in Weight Drop Injury. *Experimental Neurology*, 169(2), 319–328. <https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7659>
16. Chen, M. S., Huber, A. B., van der Haar, M. E., Frank, M., Schnell, L., Spillmann, A. A., Christ, F., & Schwab, M. E. (2000). Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature*, 403(6768), 434–439. <https://doi.org/10.1038/35000219>
17. Kamei, N., Kwon, S.-M., Kawamoto, A., Ii, M., Ishikawa, M., Ochi, M., & Asahara, T. (2012). Contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells to neovascularization and astrogliosis following spinal cord injury. *Journal of Neuroscience Research*, 90(12), 2281–2292. <https://doi.org/10.1002/jnr.23113>
18. Daniel Pearce, D., Eduardo Marcillo, A., Oudega, M., Paul Lynch, M., McGhee Wood, P., & Bartlett Bunge, M. (2004). Transplantation of Schwann Cells and Olfactory Ensheathing Glia after Spinal Cord Injury: Does Pretreatment with Methylprednisolone and Interleukin-10 Enhance Recovery? *Journal of Neurotrauma*, 21(9), 1223–1239. <https://doi.org/10.1089/neu.2004.21.1223>
19. Liu, K., Lu, Y., Lee, J. K., Samara, R., Willenberg, R., Sears-Kraxberger, I., Tedeschi, A., Park, K. K., Jin, D., Cai, B., Xu, B., Connolly, L., Steward, O., Zheng, B., & He, Z. (2010). PTEN deletion enhances the regenerative ability of adult corticospinal neurons. *Nature Neuroscience*, 13(9), 1075–1081. <https://doi.org/10.1038/nn.2603>
20. Lu, P., Blesch, A., Graham, L., Wang, Y., Samara, R., Banos, K., Haringer, V., Havton, L., Weishaupt, N., Bennett, D., Fouad, K., & Tuszynski, M. H. (2012). Motor Axonal Regeneration after Partial and

- Complete Spinal Cord Transection. *Journal of Neuroscience*, 32(24), 8208–8218. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0308-12.2012>
21. Hasanzadeh, E., Seifalian, A., Mellati, A., Saremi, J., Asadpour, S., Enderami, S. E., Nekounam, H., & Mahmoodi, N. (2023). Injectable hydrogels in central nervous system: Unique and novel platforms for promoting extracellular matrix remodeling and tissue engineering. *Materials Today Bio*, 20, 100614. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100614>
22. Sensharma, P., Madhumathi, G., Jayant, R. D., & Jaiswal, A. K. (2017). Biomaterials and cells for neural tissue engineering: Current choices. *Materials Science and Engineering: C*, 77, 1302–1315. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.264>
23. Yang, L. (2018). *Translational Medicine: A Biomaterials Approach*. Elsevier Science & Technology Books.
24. Niemczyk, B., Sajkiewicz, P., & Kolbuk, D. (2018). Injectable hydrogels as novel materials for central nervous system regeneration. *Journal of Neural Engineering*, 15(5), 051002. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aacbab>
25. Liu, X., Wu, C., Zhang, Y., Chen, S., Ding, J., Chen, Z., Wu, K., Wu, X., Zhou, T., Zeng, M., Wei, D., Sun, J., Fan, H., & Zhou, L. (2023). Hyaluronan-based hydrogel integrating exosomes for traumatic brain injury repair by promoting angiogenesis and neurogenesis. *Carbohydrate Polymers*, 120578. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120578>
26. Li, X., Zhang, C., Haggerty, A. E., Yan, J., Lan, M., Seu, M., Yang, M., Marlow, M. M., Maldonado-Lasunción, I., Cho, B., Zhou, Z., Chen, L., Martin, R., Nitobe, Y., Yamane, K., You, H., Reddy, S., Quan, D.-P., Oudega, M., & Mao, H.-Q. (2020). The effect of a nanofiber-hydrogel composite on neural tissue repair and regeneration in the contused spinal cord. *Biomaterials*, 245, 119978. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119978>
27. Rahimi, B., Behroozi, Z., Motamed, A., Jafarpour, M., Hamblin, M. R., Moshiri, A., Janzadeh, A., & Ramezani, F. (2023). Study of nerve cell regeneration on nanofibers containing cerium oxide nanoparticles in a spinal cord injury model in rats. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 34(2). <https://doi.org/10.1007/s10856-023-06711-9>

28. Li, Z., Qi, Y., Sun, L., Li, Z., Chen, S., Zhang, Y., Ma, Y., Han, J., Wang, Z., Zhang, Y., Geng, H., Huang, B., Wang, J., Li, G., Li, X., Wu, S., & Ni, S. (2023). Three-dimensional nanofibrous sponges with aligned architecture and controlled hierarchy regulate neural stem cell fate for spinal cord regeneration. *Theranostics*, 13(14), 4762–4780. <https://doi.org/10.7150/thno.87288>
29. Cargnello, M., & Roux, P. P. (2011). Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 75(1), 50–83. <https://doi.org/10.1128/mmbr.00031-10>
30. Manning, B. D., & Toker, A. (2017). AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, 169(3), 381–405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>
31. Álvarez, Z., Kolberg-Edelbrock, A. N., Sasselli, I. R., Ortega, J. A., Qiu, R., Syrgiannis, Z., Mirau, P. A., Chen, F., Chin, S. M., Weigand, S., Kiskinis, E., & Stupp, S. I. (2021). Bioactive scaffolds with enhanced supramolecular motion promote recovery from spinal cord injury. *Science*, 374(6569), 848–856. <https://doi.org/10.1126/science.abh3602>
32. Huang, L., Fu, C., Xiong, F., He, C., & Wei, Q. (2021). Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury. *Cell Transplantation*, 30, 096368972198926. <https://doi.org/10.1177/0963689721989266>
33. Li, Z., Zhang, Z., Zhao, L., Li, H., Wang, S., & Shen, Y. (2014). Bone marrow mesenchymal stem cells with Nogo-66 receptor gene silencing for repair of spinal cord injury. *Neural Regeneration Research*, 9(8), 806. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.131595>
34. Park, S.-S., Byeon, Y.-E., Ryu, H.-H., Kang, B.-J., Kim, Y., Kim, W.-H., Kang, K.-S., Han, H.-J., & Kweon, O.-K. (2011). Comparison of Canine Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation Times: Involvement of Astrogliosis, Inflammation, Intracellular Actin Cytoskeleton Pathways, and Neurotrophin-3. *Cell Transplantation*, 20(11-12), 1867–1880. <https://doi.org/10.3727/096368911x566163>
35. Albayrak, Ö., Şener, T. E., Erşahin, M., Özbaş-Turan, S., Ekentok, C., Tavukçu, H. H., Çevik, Ö., Çetinel, Ş., Ertaş, B., & Şener, G. (2019). Mesenchymal stem cell therapy improves erectile dysfunction in

- experimental spinal cord injury. *International Journal of Impotence Research*, 32(3), 308–316. <https://doi.org/10.1038/s41443-019-0168-1>
36. Finnerup, N. B., & Jensen, T. S. (2004). Spinal cord injury pain - mechanisms and treatment. *European Journal of Neurology*, 11(2), 73–82. <https://doi.org/10.1046/j.1351-5101.2003.00725.x>
37. Karamian, B. A., Siegel, N., Nourie, B., Serruya, M. D., Heary, R. F., Harrop, J. S., & Vaccaro, A. R. (2022). The role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s10195-021-00623-6>
38. Sofroniew, M. V. (2018). Dissecting spinal cord regeneration. *Nature*, 557(7705), 343–350. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0068-4>
39. Marquez-Chin, C., & Popovic, M. R. (2020). Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: a review. *BioMedical Engineering OnLine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12938-020-00773-4>
40. Rushton, D. N. (2003). Functional Electrical Stimulation and rehabilitation—an hypothesis. *Medical Engineering & Physics*, 25(1), 75–78. [https://doi.org/10.1016/s1350-4533\(02\)00040-1](https://doi.org/10.1016/s1350-4533(02)00040-1)
41. Moineau, B., Marquez-Chin, C., Alizadeh-Meghbrazi, M., & Popovic, M. R. (2019). Garments for functional electrical stimulation: Design and proofs of concept. *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering*, 6, 205566831985434. <https://doi.org/10.1177/2055668319854340>

TERAPIA BÓLU Z WYKORZYSTANIEM BLOKERÓW NAPIĘCIOWO ZALEŻNYCH KANAŁÓW SODOWYCH NAV1.7, NAV1.8 I NAV1.9

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

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

Abstrakt: Ból stanowi globalny problem zdrowotny, dotykający znaczną część populacji. Pomimo postępu w wielu dziedzinach medycyny, leczenie bólu wciąż pozostaje wyzwaniem, a dostępne terapie często wiążą się z ograniczeniami skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Napięciowo zależne kanały sodowe (Nav) odgrywają kluczową rolę w nocycepcji, a podtypy Nav1.7, Nav1.8 i Nav1.9 są szczególnie istotne w przewodzeniu i modulacji sygnałów bólowych w obwodowym układzie nerwowym. Selektywne blokowanie tych kanałów stanowi obiecujące podejście w opracowywaniu nowych, nieopiodowych leków przeciwbólowych. Niniejsza praca przeglądowo przedstawia charakterystykę i rolę poszczególnych podtypów kanałów Nav (Nav1.7, Nav1.8 i Nav1.9) w procesie nocycepcji oraz omawia postępy w badaniach nad selektywnymi blokerami tych kanałów. Analizie poddano wyniki badań przedklinicznych i klinicznych wybranych związków, w tym vixotryginy, PF-05089771, VX-150, VX-128, A-803467, PF-01247324, suzetryginy (VX-548) oraz ANP-230. Szczególną uwagę zwrócono na niedawne zatwierdzenie przez FDA suzetryginy do leczenia ostrego bólu o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, co stanowi przełom w poszukiwaniu skutecznych i bezpiecznych alternatyw dla opioidów. Poruszono wyzwania związane z opracowywaniem selektywnych blokerów kanałów sodowych oraz potencjalny wpływ dynamicznych zmian w ekspresji podtypów Nav na skuteczność terapii przeciwbólowych. Podkreślono znaczenie dalszych badań nad mechanizmami działania kanałów Nav i ich blokerów w celu optymalizacji strategii leczenia bólu.

Słowa kluczowe: analgezja, ból, Nav, nocycepcja

Abstract: Pain represents a global health issue affecting a significant portion of the population. Despite advancements in many fields of medicine, pain management remains a challenge, and available therapies are often associated with limitations in efficacy and safety profiles. Voltage-gated sodium channels (Nav) play a crucial role in nociception, with subtypes Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9 being particularly significant in the conduction and modulation of pain signals in the

peripheral nervous system. Selective blockade of these channels presents a promising approach in the development of novel, non-opioid analgesics. This review paper provides an overview of the characteristics and roles of individual Nav channel subtypes (Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9) in the nociceptive process and discusses the progress in research on selective blockers of these channels. The analysis covers the results of preclinical and clinical studies of selected compounds, including vixotrigine, PF-05089771, VX-150, VX-128, A-803467, PF-01247324, suzetrigine (VX-548), and ANP-230. Particular attention is paid to the recent FDA approval of suzetrigine for the treatment of moderate to severe acute pain, which marks a breakthrough in the search for effective and safe alternatives to opioids. The review addresses the challenges associated with developing selective blockers of sodium channels and the potential impact of dynamic changes in Nav subtype expression on the efficacy of pain therapies. The significance of further research into the mechanisms of action of Nav channels and their blockers is emphasized to optimize pain management strategies.

Keywords: analgesia, Nav, nociception, pain

WPROWADZENIE

Ból dotyka około pół miliarda ludzi na świecie [1], jednak w jego leczeniu nie odnotowano takiego postępu, jak chociażby w leczeniu chorób układu krążenia czy terapii przeciwnowotworowej. Jednym z powodów jest to, że wciąż wiemy niewiele o mechanizmach leżących u podstaw różnych rodzajów bólu. Większość zatwierdzonych leków przeciwbólowych działa albo poprzez układ receptorów opioidowych, albo należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Opioidy, które oddziałują na ośrodkowe mechanizmy percepcji bólu, są często stosowane w leczeniu bólu ostrego; jednak ich użycie jest ograniczone ze względu na problemy związane z bezpieczeństwem, ryzyko nadużywania oraz uzależnienia. Nieopiodowe metody leczenia bólu obejmujące nieselektywne inhibitory kanałów sodowych, NLPZ czy paracetamol, nie są jednak tak skuteczne w przypadku bólu o dużym nasileniu, stąd potrzeba ciągłego rozwoju w tej dziedzinie.

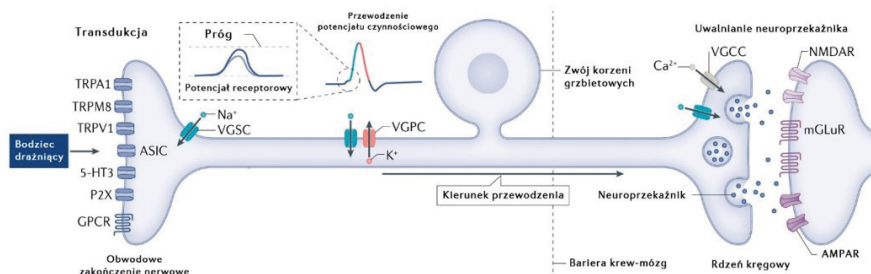
Napięciowo zależne kanały sodowe (Nav) mają kluczowe znaczenie w czynności elektrycznej neuronów. Głównym kryterium ich podziału na podtypy Nav1.1-Nav1.9 są różnice w budowie podjednostki α [2]. Klasyfikacja opiera się również na miejscach, w których ekspresja danego podtypu Nav odbywa się w największym stopniu; i tak napięciowo zależne kanały sodowe możemy podzielić na: występujące w ośrodkowym układzie nerwowym – Nav1.1-Nav1.3 i Nav1.6, mięśniach – Nav1.4 i Nav1.5 oraz nerwach obwodowych – Nav1.7-1.9 [3]. To właśnie w tych ostatnich dostrzeżono potencjał terapeutyczny w postaci hamowania przewodnictwa bólowego poprzez ich selektywne blokowanie, co w konsekwencji prowadzi do efektu analgetycznego.

Miejscowe środki znieczulające są blokerami Nav, ale o niewielkiej selektywności. Napięciowo zależne kanały sodowe występują na szeroką skalę w całym ciele i pełnią inne istotne funkcje, na przykład Nav1.5 występuje w sercu i wspomaga sygnalizację elektryczną w kardiomiocytach [4]. Nieselektywne działanie miejscowych środków znieczulających na kanały Nav ogranicza zatem ich szersze zastosowanie, a substancje te są rzadko stosowane ogólnoustrojowo w celu złagodzenia bólu ze względu na ryzyko zaburzenia funkcji serca i układu oddechowego. Z tego powodu w ostatnich latach podjęto znaczący wysiłek w celu opracowania nowych leków przeciwbólowych, które specyficznie blokują kanały znajdujące się w obrębie neuronów nocyceptywnych.

NOCYCEPCJA

Za przekazywanie impulsów elektrycznych niosących informacje czuciowe odpowiadają neurony czuciowe obwodowego układu nerwowego. Neurony te łączą ośrodkowy układ nerwowy (róg tylny rdzenia kręgowego lub pień mózgu) z obwodem (np. mięśniami, stawami i skórą). Neurony czuciowe, które reagują na bodźce bólowe, określane są jako nocyceptyczne i są niezbędne do odczuwania bólu. Ogólnie rzecz biorąc, nocyceptory posiadają cienkie aksony (włókna typu C lub A δ), podczas gdy neurony czuciowe nieodpowiadające za nocycepcję mają aksony o dużej średnicy (włókna typu A β). Niewiele nocyceptorów przewodzi sygnały poprzez włókna typu A β [5].

Trzy kluczowe procesy fizjologiczne niezbędne do obwodowego przekazywania informacji czuciowej to: transdukcja, przewodzenie potencjału czynnościowego oraz uwalnianie neuroprzekaźnika (rycina 1.). Obwodowe zakończenia neuronów nocyceptywnych zawierają wyspecjalizowane kanały jonowe i receptory, które umożliwiają przekształcenie bodźców bólowych w impuls elektryczny. Napięciowo zależne kanały sodowe przyczyniają się do wzmocnienia tych sygnałów aż do osiągnięcia potencjału progowego, co pozwala na wygenerowanie impulsu. Kanały Nav oraz napięciowo zależne kanały potasowe wspierają przewodzenie potencjałów czynnościowych aż do zakończeń w rdzeniu kręgowym. Depolaryzacja zakończenia presynaptycznego aktywuje napięciowo zależne kanały wapniowe, co prowadzi do uwolnienia neuroprzekaźników. Neuroprzekaźniki aktywują neurony ośrodkowego układu nerwowego poprzez wiązanie się z kanałami jonowymi i receptorami postsynaptycznymi [6].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono proces generowania i przewodzenia impulsu nerwowego.

Objaśnienia skrótów:

AMPA – (ang. *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors*) – receptory kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (analog kwasu glutaminowego); ASIC (ang. *acid sensing ion channel family*) – rodzina kanałów jonowych wrażliwych na kwas; GPCR (ang. *G-protein-coupled receptor*) – receptor sprzężony z białkiem G; 5-HT3 (ang. *5-hydroxytryptamine receptor 3*) – receptor 5-hydroksytryptaminowy (serotoninowy) 3; NMDAR (ang. *N-methyl-D-aspartate receptor family*) – rodzina receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginowych); mGluR (ang. *metabotropic glutamate receptor*) – metabotropowy receptor glutaminianowy; P2X (ang. *TP-gated P2X receptor ion channel family*) – rodzina receptorów P2X bramkowanych przez ATP; TRPA1 (ang. *transient receptor potential ankyrin 1*) – ankirowy receptor potencjału przejściowego 1; TRPM8 (ang. *transient receptor potential subfamily M8 channel*) – receptor potencjału przejściowego z podrodziny M8; TRPV1 (ang. *transient receptor potential vanilloid 1*) – waniloidowy receptor potencjału przejściowego 1; VGCC (ang. *voltage-gated calcium channel*) – napięciowo zależny kanał wapniowy; VGPC (ang. *voltage-gated potassium channel*) – napięciowo zależny kanał potasowy; VGSC (ang. *voltage-gated sodium channel*) – napięciowo zależny kanał sodowy [1]

CHARAKTERYSTYKA NAPIĘCIOWO ZALEŻNYCH KANAŁÓW SODOWYCH

Kanały Nav składają się z transportującej jony podjednostki α , która tworzy por kanału, oraz towarzyszących jej podjednostek β , które mogą modulować transport i właściwości bramkowania podjednostek α [7]. Sugeruje się również, że niektóre kanały Nav mogą tworzyć dimery oraz wchodzić w interakcje z innymi białkami, na przykład z białkiem CRMP2 (ang. *collapsin response mediator protein 2* – mediator odpowiedzi na kolapsynę typu 2), które także może modulować przepuszczalność kanałów jonowych. Jednak szczegółowy mechanizm działania tych dodatkowych białek pozostaje wciąż nieznanym, dlatego znaczną uwagę poświęca się samej podjednostce α .

U ssaków w neuronach czuciowych występuje pięć różnych podtypów podjednostki α budujących kanały Nav: podtypy TTX-S (ang. *tetrodotoxin-sensitive* – wrażliwe na tetrodotoksynę) – Nav1.1, Nav1.6 i Nav1.7, oraz TTX-R (ang. *tetrodotoxin-resistant* – podtypy odporne na tetrodotoksynę) – Nav1.8

i Nav1.9 [8]. Ogólnie rzecz biorąc, podtypy TTX-S aktywują się szybciej i wykazują szybszą kinetykę niż TTX-R. Trzy główne podtypy obecne w nocyceptorach – Nav1.7, Nav1.8 i Nav1.9 – wzbudzają szczególne zainteresowanie, ponieważ u ludzi z zaburzoną wrażliwością na ból zidentyfikowano mutacje w genach kodujących właśnie te kanały [9].

Kanały Nav1.7

Kanał Nav1.7 stał się przedmiotem znacznego zainteresowania, ponieważ osoby z mutacją powodującą utratę aktywności tego kanału są wrodzenie niewrażliwe na szeroki zakres bodźców, które wywołują ból u osób zdrowych. Dotyczy to nie tylko ostrych bodźców (np. oparzenia, otarcia), ale również bólu przewlekłego czy związanego z urazami. Osoby te wykazują reakcję zapalną skóry po miejscowym zastosowaniu kapsaicyny lub olejku musztardowego, ale nie odczuwają bólu ani swędzenia. Większość innych form czucia – w tym odbiór nieszkodliwych temperatur i bodźców dotykowych – pozostaje nienaruszona, a jedynym innym zgłoszonym deficytem czuciowym jest anosmia [10].

Z kolei mutacje Nav1.7 zwiększające aktywność tego kanału powodują niezwykle bolesne przewlekłe zespoły bólowe, takie jak dziedziczny bolesny rumień kończyn (ang. *erythromelalgia*) oraz zespół napadowego bólu ekstremalnego (ang. *paroxysmal extreme pain disorder*). Osoby z tymi chorobami doświadczają epizodów piekącego bólu, wywoływanego przez nieszkodliwe bodźce, jak np. ciepło w przypadku dziedzicznego bolesnego rumienia kończyn. Związek między tymi bolesnymi stanami a tego typu mutacjami w genie kanału Nav1.7 jest dość dobrze poznany – kanał jest obecny w nocyceptorach, a jego nadczynność powoduje zwiększoną pobudliwość i spontaniczną aktywność tych neuronów, co prowadzi do odczuwania samoistnego bólu. Choć mechanizm tego zjawiska wydaje się jasny, to jednak wciąż nie wiadomo, dlaczego niektóre części ciała są dotknięte tymi zespołami bólowymi w większym stopniu niż inne [11, 12].

Większość mutacji Nav1.7 powoduje całkowitą utratę aktywności kanału, co oznacza, że komórki wykazujące ekspresję tych kanałów nie są zdolne do generowania potencjałów czynnościowych [10]. Jednakże niektóre mutacje powodują ekspresję kanałów o zmniejszonej, ale nie zerowej zdolności do generowania impulsów, co również manifestuje się niewrażliwością na ból [13]. Z tego powodu sugeruje się, że do efektu analgetycznego konieczny jest pewien (wciąż nieznan) minimalny zakres utraty aktywności elektrycznej neuronu, wywołany m.in. właśnie dysfunkcją Nav z powodu mutacji. Elektrofizjologiczne rejestry z neuronów

nocyceptywnych uzyskanych z komórek macierzystych niewrażliwych na ból osób z dysfunkcyjnymi Nav1.7 o zmniejszonej aktywności pokazują, że komórki te nadal mogą generować potencjały czynnościowe, chociaż w mniejszym stopniu niż podobne komórki osób niedotkniętych mutacją. Badania mikroneurograficzne z nerwów obwodowych u osób z dysfunkcyjnymi kanałami Nav1.7 również ujawniły przewodzenie impulsów w niektórych włóknach, chociaż nie pasują one do typowego profilu nocyceptywnych włókien typu C. Tak więc proste założenie, że mutacje z towarzyszącą utratą aktywności Nav1.7 powodują brak całej sygnalizacji nocyceptywnej można uznać za nieprawdziwe. Dodatkowo potwierdza to obecność reakcji zapalnych zależnych od przewodzenia impulsów w rozgałęzionych neuronach nocyceptywnych u osób z dysfunkcyjnymi kanałami Nav1.7 [10].

Kanały Nav1.8

U osób doświadczających bólu związanego z neuropatiami obwodowymi zidentyfikowano mutacje Nav1.8 [14]. Wykazano, iż niektóre z tych mutacji prowadzą do nadaktywności kanałów, a ich ekspresja skutkuje nadpobudliwością. Prawdopodobnie objawy bólowe u tych osób, które zazwyczaj zlokalizowane są w dystalnych częściach kończyn, wynikają częściowo ze zwiększonej pobudliwości neuronów włókien typu C, w których Nav1.8 jest obecny na szeroką skalę [15].

Do tej pory u ludzi z wrodzoną niewrażliwością na ból nie zidentyfikowano mutacji z utratą aktywności Nav1.8. Jednakże mutację powodującą umiarkowaną utratę aktywności Nav1.8 powiązano ze zmniejszoną wrażliwością na ból [16]. Analizy mikroneurograficzne wykazały, że mutacje Nav1.8 mogą powodować zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie aktywności kanałów. Mutacje z utratą aktywności Nav1.8 mogą być również związane z potencjalnie śmiertelnymi schorzeniami serca, takimi jak zespół Rugady [17HAND1, PLN, CASQ2, TKT, TBX3, and TBX5]. To, jak i gdzie kanały Nav1.8 funkcjonują fizjologicznie w obrębie serca, pozostaje jednak niejasne. Doniesienia na temat udziału kanałów Nav1.8 w generowaniu potencjałów w neuronach zwojów śródcieniowych serca i kardiomiocytach są sprzeczne [18, 19strongly suggesting an as-yet unknown role for Na(V)]. Z kolei w SM (ang. *multiple sclerosis* – stwardnienie rozsiane) możemy zaobserwować nadekspresję Nav1.8 w komórkach Purkiniego mózdzku, co zakłóca ich aktywność elektryczną (w warunkach fizjologicznych kanały

Nav1.8 są nieobecne w mózdzku). Wykazano, że różne warianty genu kodującego kanał Nav1.8 mogą wpływać na stopień dysfunkcji mózdzku w SM [20].

Kanały Nav1.9

Mutacje zwiększające aktywność kanałe Nav1.9 zostały zidentyfikowane u osób z objawami klinicznymi związanymi z bólem spowodowanym neuropatią obwodową i FEPS (ang. *familial episodic pain syndrome* - zespół rodzinnego bólu epizodycznego). Osoby dotknięte tymi mutacjami doświadczają mrowienia, drętwienia i bólu zazwyczaj zlokalizowanych w dystalnych częściach kończyn. Ponadto obserwuje się u nich zaburzenia ze strony układu autonomicznego, takie jak suchość oczu [21, 22]. Badania elektrofizjologiczne przeprowadzone na kanałach dotkniętych mutacją wykazały zmiany sprzyjające pobudliwości komórek, przejawiające się zwiększeniem wartości błonowego potencjału spoczynkowego o 3,5–5,5 mV (zatem przybliżeniem komórki do potencjału progowego i wygenerowania impulsu), a przez to zwiększoną spontaniczną aktywnością elektryczną komórek. Taka nadpobudliwość oraz obecność kanału w neuronach włókien ty[u C prawdopodobnie przyczyniają się do występowania bolesnych objawów [23].

Mutacje w Nav1.9 zostały również powiązane z wrodzoną niewrażliwością na ból, choć jak dotąd zaobserwowano je u bardzo niewielkiej liczby osób [9]. Fenotyp czuciowy tych pacjentów różni się jednak znacząco od osób z mutacjami zmniejszającymi aktywność kanałów Nav1.7. Choć nie odczuwają oni bólu somatycznego w wyniku urazów, złamań kości itp., doświadczają spontanicznych epizodów bólu trzewnego, a czasami także świądu [24]. Innymi słowy, ich niewrażliwość na ból jest jedynie częściowa, nie całkowita. Co ciekawe, mutacje Nav1.9 zidentyfikowane u tych osób powodują silne przesunięcie zależności aktywacji od napięcia w stronę niższych wartości potencjału (kanały otwierają się przy znacznie niższych wartościach potencjału), co prowadzi do zwiększenia aktywności tych kanałów. Prawdopodobnym mechanizmem tłumaczącym wpływ tego zjawiska na występowanie niewrażliwości na ból jest nadmierna depolaryzacja nocyceptorów, która prowadzi do tzw. bloku depolaryzacyjnego uniemożliwiającego wygenerowanie pełnych potencjałów czynnościowych [25].

BLOKERY NAPIĘCIOWO ZALEŻNYCH KANAŁÓW SODOWYCH

Blokery kanałów Nav1.7

Pomimo że kanał Nav1.7 był przez długi czas kluczowym celem w badaniach nad łagodzeniem bólu – głównie ze względu na silne potwierdzenie jego znaczenia w percepcji bólu – wyniki badań klinicznych z udziałem różnych blokerów Nav1.7 okazały się mało zadowalające. Główne problemy to: niewystarczająca skuteczność działania w obrębie rdzenia kręgowego, słabe wiązanie z molekularnym punktem uchwytu oraz niska biodostępność, co utrudniało praktyczne zastosowanie tych substancji.

W lipcu 2013 roku amerykańska FDA (ang. *Food and Drug Administration* – agencja żywności i leków) przyznała status leku sierocego vixotryginie do leczenia nerwobólu nerwu trójdzielnego. Vixotrigina nie blokuje bezpośrednio kanału Nav1.7 w stanie aktywacji, lecz stabilizuje jego stan inaktywowany, co prowadzi do zablokowania aktywacji kanału [26]. Mimo wczesnych obiecujących wyników, badanie kliniczne fazy II zostało zakończone z powodu braku osiągnięcia podstawowej skuteczności [27].

Z kolei PF-05089771 firmy Pfizer, wysoce selektywny inhibitor Nav1.7, działa poprzez stabilizację stanu inaktywowanego kanału, wiążąc się z domeną VSD (ang. *voltage-sensing domain* - domena czujnika napięcia) [28]. W badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnie ślepą próbą u pacjentów z neuropatią cukrzycową, związek ten nie doprowadził jednak do istotnej poprawy w zakresie odczuwania bólu, co skłoniło firmę Pfizer do zawieszenia dalszych badań [29].

Blokery kanałów Nav1.8

Kanały Nav1.8 stały się obiecującym celem dla opracowywania nowych leków przeciwbólowych, ponieważ hamowanie jego aktywności wydaje się zapewniać widoczne efekty terapeutyczne bez typowych działań niepożądanych, takich jak uzależnienie czy zaburzenia motoryki.

Jednym z pierwszych związków opracowanych przez firmę Vertex Pharmaceuticals był VX-150, którego punktem uchwytu jest właśnie napięciowo zależny kanał sodowy Nav1.8. W kilku badaniach klinicznych fazy I VX-150 wykazał obiecujące efekty terapeutyczne [30]. Jednak mimo początkowego sukcesu, dalsze badania zostały wstrzymane z powodu konieczności stosowania relatywnie wysokich dawek oraz występowania działań niepożądanych, takich jak bóle

i zawroty głowy. Niemniej, badania nad VX-150 dostarczyły istotnych dowodów potwierdzających zasadność ukierunkowania substancji terapeutycznych na kanał Nav1.8.

Innym specyficznym blokerem Nav1.8 jest VX-128., który wywołuje zależne od dawki zwiększenie progu bólu uciskowego i bólu wywołanego zimnem. Jednak badanie fazy I z eskalacją dawki, oceniające jego bezpieczeństwo, farmakokinetykę i farmakodynamikę, zostało przedwcześnie zakończone z powodu wystąpienia wysypki skórnej u 19,2% uczestników i jednego przypadku obrzęku naczynioruchowego (3,8%) [31].

W przypadku kolejnego blokera Nav1.8 - A-803467Z, początkowe badania wykazały, iż zmniejsza on pobudliwość neuronów czuciowych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* oraz istotnie zmniejsza nocycepcję po uszkodzeniu nerwów, a także w stanach zapalnych u zwierząt. Jednakże już w badaniach przedklinicznych A-803467 został odrzucony z powodu słabej biodostępności po podaniu doustnym i ograniczonej skuteczności w redukcji niektórych rodzajów bólu [32].

Warto również wspomnieć o innym blokerze selektywnym wobec Nav1.8 - PF-01247324, u którego wykazano znaczące działanie przeciwbólowe w przypadku bólu neuropatycznego i zapalnego w badaniach na gryzoniach, lecz nie przeszedł on jeszcze badań klinicznych [33].

Z kolei Firma Vertex Pharmaceuticals opracowała innowacyjną cząsteczkę – suzetryginę (VX-548), która osiągnęła znaczące efekty terapeutyczne w badaniach klinicznych. VX-548, jako selektywny bloker Nav1.8, został stworzony do leczenia umiarkowanego i silnego bólu, wykazując korzystne właściwości farmakokinetyczne i profil bezpieczeństwa oraz mniejsze zapotrzebowanie na częste i wysokie dawki [34]. Suzetrygina została zatwierdzona przez FDA do leczenia umiarkowanego i ciężkiego bólu ostrego w styczniu 2025 roku. Jest to pierwszy lek tego rodzaju oraz pierwszy zatwierdzony nieopiodowy lek przeciwbólowy od ponad dwóch dekad. Pojawiają się również pierwsze dowody wskazujące, że VX-548 może być skuteczny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego [35].

Blokery kanałów Nav1.9

Ze względu na stosunkowo niskie podobieństwo sekwencji (około 50%) między Nav1.9 a innymi podtypami napięciowo zależnych kanałów sodowych, opracowanie selektywnych blokerów Nav1.9, teoretycznie z mniejszą liczbą

efektów ubocznych, wydaje się stosunkowo proste. To sprawia, że Nav1.9 jest bardzo obiecującym celem w leczeniu bólu [35].

ANP-230 to bloker kanałów sodowych, który wykazuje silną selektywność wobec Nav1.7, 1.8 i 1.9. Wykazano działanie ANP-230 redukujące nadwrażliwość na ból spowodowaną mutacją Nav1.9 u gryzoni. ANP-230 zmniejszał reakcję bólową, szczególnie na bodźce cieplne i mechaniczne, w sposób zależny od stężenia i czasu działania. Ponadto ANP-230 hamował powtarzalne wyładowania neuronów zwojów korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego. Wyniki badania wskazują, że ANP-230 może być skutecznym środkiem przeciwbólowym w zespole rodzinnego bólu epizodycznego wynikającym z nadpobudliwości neuronów zwojów korzeni grzbietowych, a jego działanie przeciwbólowe może mieć istotne znaczenie kliniczne [36].

PODSUMOWANIE

Opracowanie selektywnych blokerów kanałów sodowych może zrewolucjonizować leczenie bólu bez użycia opioidów. Jednak rozwój blokerów selektywnych względem konkretnych podtypów napięciowo zależnych kanałów sodowych wciąż stanowi istotne wyzwanie. Kanały sodowe odgrywają kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych, szczególnie w pobudliwości neuronów, ale również komórek serca co budzi potencjalne obawy dotyczące bezpieczeństwa. Przegląd dotychczasowych prac nad selektywnymi blokerami kanałów sodowych pokazuje, że mimo opracowania kilku substancji o wysokiej selektywności względem kanałów Nav1.7, Nav1.8 i Nav1.9, wyniki badań klinicznych nie potwierdziły w pełni oczekiwanej skuteczności przeciwbólowej tych związków. Przyczyny tego zjawiska wciąż pozostają niejasne.

Naukowcy spekulują, że dynamiczne zmiany w ekspresji różnych podtypów kanałów Nav w nocyceptorach mogą być istotnym czynnikiem ograniczającym skuteczność selektywnych blokerów napięciowo zależnych kanałów sodowych. Wstępne badania sugerują, że nocyceptory mogą osiągać podobną pobudliwość przy wykorzystaniu różnych podtypów kanałów Nav, co ma kluczowe znaczenie dla ogólnej pobudliwości neuronów i ich funkcji fizjologicznej [37]. Dynamiczne zmiany w ekspresji podtypów kanałów Nav mogą ograniczać skuteczność konkretnych leków w określonych patologiach, co podkreśla konieczność uwzględnienia tych zmian przy tworzeniu nowych blokerów.

Obecne dane sugerują, że VX-548 (suzetrygina) ma duży potencjał jako skuteczny i dobrze tolerowany lek w leczeniu bólu ostrego. Konieczne są także

dalsze badania nad zastosowaniem suzetryginy w leczeniu różnych postaci bólu, zarówno pooperacyjnego, jak i niezwiązanego z zabiegami chirurgicznymi. Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa VX-548 u pacjentów takich jak kobiety w ciąży i karmiące piersią poszerzyłyby również zakres jego potencjalnego zastosowania w tej grupie.

REFERENCJE

1. Goodwin G, McMahon SB. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain. *Nat Rev Neurosci.* 2021;22(5):263-274. doi:10.1038/s41583-021-00444-w
2. Nishino A, Okamura Y. Evolutionary History of Voltage-Gated Sodium Channels. In: Chahine M, ed. *Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function and Channelopathies.* Springer International Publishing; 2018:3-32. doi:10.1007/164_2017_70
3. Noreng S, Li T, Payandeh J. Structural Pharmacology of Voltage-Gated Sodium Channels. *Journal of Molecular Biology.* 2021;433(17):166967. doi:10.1016/j.jmb.2021.166967
4. Papadatos GA, Wallerstein PMR, Head CEG, et al. Slowed conduction and ventricular tachycardia after targeted disruption of the cardiac sodium channel gene *Scn5a*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(9):6210-6215. doi:10.1073/pnas.082121299
5. Nagi SS, Marshall AG, Makdani A, et al. An ultrafast system for signaling mechanical pain in human skin. *Sci Adv.* 2019;5(7):eaaw1297. doi:10.1126/sciadv.aaw1297
6. Haroutounian S, Nikolajsen L, Bendtsen TF, et al. Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. *Pain.* 2014;155(7):1272-1279. doi:10.1016/j.pain.2014.03.022
7. Hull JM, Isom LL. Voltage-gated sodium channel β subunits: The power outside the pore in brain development and disease. *Neuropharmacology.* 2018;132:43-57. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.09.018
8. Zeisel A, Hochgerner H, Lönnerberg P, et al. Molecular Architecture of the Mouse Nervous System. *Cell.* 2018;174(4):999-1014.e22. doi:10.1016/j.cell.2018.06.021

9. Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, et al. A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat Genet.* 2013;45(11):1399-1404. doi:10.1038/ng.2767
10. McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, et al. Defining the Functional Role of Nav1.7 in Human Nociception. *Neuron.* 2019;101(5):905-919.e8. doi:10.1016/j.neuron.2019.01.047
11. Namer B, Ørstavik K, Schmidt R, et al. Specific changes in conduction velocity recovery cycles of single nociceptors in a patient with erythromelalgia with the I848T gain-of-function mutation of Nav1.7. *Pain.* 2015;156(9):1637-1646. doi:10.1097/j.pain.0000000000000229
12. Dib-Hajj SD, Estacion M, Jarecki BW, et al. Paroxysmal extreme pain disorder M1627K mutation in human Nav1.7 renders DRG neurons hyperexcitable. *Mol Pain.* 2008;4:37. doi:10.1186/1744-8069-4-37
13. Sun J, Li L, Yang L, et al. Novel SCN9A missense mutations contribute to congenital insensitivity to pain: Unexpected correlation between electrophysiological characterization and clinical phenotype. *Mol Pain.* 2020;16:1744806920923881. doi:10.1177/1744806920923881
14. Han C, Vasylyev D, Macala LJ, et al. The G1662S Nav1.8 mutation in small fibre neuropathy: impaired inactivation underlying DRG neuron hyperexcitability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(5):499-505. doi:10.1136/jnnp-2013-306095
15. Faber CG, Lauria G, Merkies ISJ, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(47):19444-19449. doi:10.1073/pnas.1216080109
16. Duan G, Han C, Wang Q, et al. A SCN10A SNP biases human pain sensitivity. *Mol Pain.* 2016;12:1744806916666083. doi:10.1177/1744806916666083
17. Behr ER, Savio-Galimberti E, Barc J, et al. Role of common and rare variants in SCN10A: results from the Brugada syndrome QRS locus gene discovery collaborative study. *Cardiovasc Res.* 2015;106(3):520-529. doi:10.1093/cvr/cvv042

18. Verkerk AO, Remme CA, Schumacher CA, et al. Functional Nav1.8 channels in intracardiac neurons: the link between SCN10A and cardiac electrophysiology. *Circ Res.* 2012;111(3):333-343. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.274035
19. Yang T, Atack TC, Stroud DM, Zhang W, Hall L, Roden DM. Blocking Scn10a channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic. *Circ Res.* 2012;111(3):322-332. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.265173
20. Han C, Huang J, Waxman SG. Sodium channel Nav1.8: Emerging links to human disease. *Neurology.* 2016;86(5):473-483. doi:10.1212/WNL.0000000000002333
21. Huang J, Han C, Estacion M, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy. *Brain.* 2014;137(Pt 6):1627-1642. doi:10.1093/brain/awu079
22. Zhang XY, Wen J, Yang W, et al. Gain-of-function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. *Am J Hum Genet.* 2013;93(5):957-966. doi:10.1016/j.ajhg.2013.09.016
23. Lin Z, Santos S, Padilla K, Printzenhoff D, Castle NA. Biophysical and Pharmacological Characterization of Nav1.9 Voltage Dependent Sodium Channels Stably Expressed in HEK-293 Cells. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161450. doi:10.1371/journal.pone.0161450
24. Woods CG, Babiker MOE, Horrocks I, Tolmie J, Kurth I. The phenotype of congenital insensitivity to pain due to the Nav1.9 variant p.L811P. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(10):1434. doi:10.1038/ejhg.2015.163
25. Huang J, Vanoye CG, Cutts A, et al. Sodium channel Nav1.9 mutations associated with insensitivity to pain dampen neuronal excitability. *J Clin Invest.* 2017;127(7):2805-2814. doi:10.1172/JCI92373
26. Zheng YM, Wang WF, Li YF, Yu Y, Gao ZB. Enhancing inactivation rather than reducing activation of Nav1.7 channels by a clinically effective analgesic CNV1014802. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(4):587-596. doi:10.1038/aps.2017.151
27. Alsaloum M, Higerd GP, Effraim PR, Waxman SG. Status of peripheral sodium channel blockers for non-addictive pain treatment. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(12):689-705. doi:10.1038/s41582-020-00415-2

28. Alexandrou AJ, Brown AR, Chapman ML, et al. Subtype-Selective Small Molecule Inhibitors Reveal a Fundamental Role for Nav1.7 in Nociceptor Electrogenesis, Axonal Conduction and Presynaptic Release. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152405. doi:10.1371/journal.pone.0152405
29. Eagles DA, Chow CY, King GF. Fifteen years of NaV 1.7 channels as an analgesic target: Why has excellent in vitro pharmacology not translated into in vivo analgesic efficacy? *Br J Pharmacol*. 2022;179(14):3592-3611. doi:10.1111/bph.15327
30. Hijma HJ, Siebenga PS, de Kam ML, Groeneveld GJ. A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of VX-150, a Highly Selective Nav1.8 Inhibitor, in Healthy Male Adults. *Pain Med*. 2021;22(8):1814-1826. doi:10.1093/pm/pnab032
31. Hijma HJ, van Brummelen EMJ, Siebenga PS, Groeneveld GJ. A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single- and multiple dose escalation study evaluating the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of VX-128, a highly selective Nav 1.8 inhibitor, in healthy adults. *Clin Transl Sci*. 2022;15(4):981-993. doi:10.1111/cts.13215
32. Jarvis MF, Honore P, Shieh CC, et al. A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(20):8520-8525. doi:10.1073/pnas.0611364104
33. Alles SRA, Smith PA. Peripheral Voltage-Gated Cation Channels in Neuropathic Pain and Their Potential as Therapeutic Targets. *Front Pain Res*. 2021;2. doi:10.3389/fpain.2021.750583
34. Jones J, Correll DJ, Lechner SM, et al. Selective Inhibition of Nav1.8 with VX-548 for Acute Pain. *N Engl J Med*. 2023;389(5):393-405. doi:10.1056/NEJMoa2209870
35. Kong AYH, Tan HS, Habib AS. VX-548 in the treatment of acute pain. *Pain Management*. Published online September 1, 2024. Accessed April 15, 2025. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17581869.2024.2421749>

36. Chen R, Liu Y, Qian L, et al. Sodium channels as a new target for pain treatment. *Front Pharmacol.* 2025;16:1573254. doi:10.3389/fphar.2025.1573254
37. Okuda H, Inoue S, Oyamada Y, Koizumi A, Youssefian S. Reduced pain sensitivity of episodic pain syndrome model mice carrying a Nav1.9 mutation by ANP-230, a novel sodium channel blocker. *Heliyon.* 2023;9(4). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e15423
38. Xie YF, Yang J, Ratté S, Prescott SA. Similar excitability through different sodium channels and implications for the analgesic efficacy of selective drugs. Giraldez T, Huguenard JR, eds. *eLife.* 2024;12:RP90960. doi:10.7554/eLife.90960

LUMATEPERON, CZYLI NOWY ROZDZIAŁ W TERAPII SCHIZOFRENII

Magdalena Trólka, Mateusz Faryniarz, Jakub Warecki

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

Abstrakt: Schizofrenia to złożona choroba psychiczna, jedna z najbardziej dotkliwych dla pacjentów i ich bliskich. Nieustannie trwające badania nad jej etiologią i patogenezą pozwalają lepiej zrozumieć mechanizmy działania tej jednostki chorobowej, a także dają szansę na odkrycie nowych metod terapeutycznych. Lumateperon będący innowacyjnym lekiem o kompleksowym i niespotykanym dotąd działaniu wydaje się spełniać założenia o skutecznym i bezpiecznym leczeniu schizofrenii u dorosłych. Badania nad lekiem wykazują, że jego mechanizm działania znacząco wpływa na poprawę efektywności leczenia i obniża poziom intensywności wielu objawów psychiatrycznych. Niezbędne są jednak dalsze analizy leku w celu oceny wpływu jego długotrwałego stosowania na stan ogólny pacjentów i zmiany w rozwoju ich chorób psychicznych.

Słowa kluczowe: choroby psychiczne, farmakoterapia, lumateperon, schizofrenia

Abstract: Schizophrenia is a complex mental illness, one of the most acute for patients and their relatives. Ongoing research into its etiology and pathogenesis allows us to better understand the mechanisms of this disease entity and also offers the chance to discover new therapeutic approaches. Lumateperone, which is an innovative drug with a complex and unprecedented effect, seems to meet the assumptions about effective and safe treatment of schizophrenia in adults. Studies of the drug show that its mechanism of action significantly improves the effectiveness of treatment and reduces the level of intensity of many psychotic symptoms. However, further analysis of the drug is required to assess the impact of its long-term use on patients' general condition and changes in the development of their mental illnesses.

Keywords: lumateperone, mental illnesses, pharmacotherapy, schizophrenia

WSTĘP

Wiedza na temat zaburzeń psychicznych, takich jak schizofrenia, ewoluowała na przestrzeni wieków – od prymitywnych przekonań o opętaniu i karze boskiej, po dzisiejsze podejście oparte na neurobiologii i leczeniu farmakologicznym [1]. Dawniej osoby zmagające się z problemami psychicznymi były często izolowane od społeczeństwa lub poddawane praktykom religijnym, ponieważ ich stan nie był rozumiany jako problem zdrowotny [2]. Znaczący przełom przyniosło powstanie pierwszych wyspecjalizowanych zakładów psychiatrycznych w XVIII i XIX wieku, a także zmiana podejścia do samych pacjentów [3]. Postęp w leczeniu zaburzeń psychicznych zaczął być szczególnie widoczny w drugiej połowie XX wieku, wraz z wprowadzeniem pierwszych leków przeciwpsychotycznych, co znacząco poprawiło możliwości terapii i otworzyło drogę do leczenia farmakologicznego [4]. Od tego momentu rozwój farmakoterapii przyspieszył – od klasycznych neuroleptyków po nowoczesne leki, takie jak lumateperon, który łączy mechanizmy serotoninowe, dopaminowe i glutaminianowe [5]. Takie podejście może umożliwiać skuteczniejsze leczenie przy lepszym profilu tolerancji, odpowiadając na wieloaspektowy charakter schizofrenii [6]. Dalsze badania nad lekami takimi jak lumateperon ilustrują kierunek, w którym zmierza współczesna psychiatria – w stronę terapii spersonalizowanej, wielokierunkowej i lepiej dopasowanej do neurobiologicznych podstaw zaburzeń psychicznych [7].

SCHIZOFRENIA - PODSTAWOWE INFORMACJE

Schizofrenia to jedno z najbardziej złożonych i wielowymiarowych zaburzeń psychicznych, które od lat fascynuje i budzi zainteresowanie badaczy, lekarzy oraz systemów opieki zdrowotnej na całym świecie [8]. Choroba ta została po raz pierwszy szczegółowo opisana pod koniec XIX wieku przez Emila Kraepelina jako *dementia praecox*, czyli przedwczesna demencja, a w dalszym etapie rozwinęła przez Eugena Bleulera, który wprowadził termin „schizofrenia”, podkreślając rozszczępienie procesów psychicznych jako jej kluczową cechę [9, 10].

Etiologia i mechanizmy patofizjologiczne

Przyczyny schizofrenii pozostają w dużej mierze nie do końca poznane, mimo intensywnych badań prowadzonych od wielu dekad. Najczęściej przyjmuje się, że na rozwój choroby wpływa złożona interakcja czynników genetycznych,

jak i biologicznych czy środowiskowych [11, 12]. Badania jednoznacznie wskazują, że dziedziczność odgrywa dużą rolę – ryzyko zachorowania u potomstwa osoby chorej wynosi około 10%, natomiast u bliźniąt jednojajowych może przekraczać nawet 40% [13]. Z neurobiologicznego punktu widzenia obserwuje się zmiany w strukturze i funkcjonowaniu mózgu, w tym zmniejszenie objętości istoty szarej, poszerzenie komór mózgowych oraz nieprawidłowości w obrębie płatów czołowych, hipokampa i ciała migdałowatego [14]. Na poziomie neurochemicznym długo dominował model dopaminowy, według którego nadaktywność dopaminergiczna w określonych szlakach mózgu (głównie mezo limbicznych) wiąże się z objawami pozytywnymi choroby [15]. Obecnie coraz częściej mówi się także o zaburzeniach transmisji glutaminianergicznej oraz serotoninergetycznej, które mogą być odpowiedzialne za objawy negatywne i poznawcze [16, 17].

Obraz kliniczny choroby

Obraz kliniczny schizofrenii jest niezwykle zróżnicowany. Objawy pozytywne – takie jak halucynacje (najczęściej słuchowe), urojenia o różnej treści, zaburzenia toku myślenia czy dezorganizacja zachowania – są zazwyczaj najbardziej widoczne i rzucające się w oczy [18]. Jednak to objawy negatywne, np. anhedonia, alogia, spływanie afektu czy wycofanie społeczne, często w znacznie większym stopniu wpływają na funkcjonowanie pacjenta w długoterminowej perspektywie [19]. Równie istotnym komponentem są deficyty poznawcze, obejmujące trudności z koncentracją, pamięcią operacyjną oraz funkcjami wykonawczymi – które mogą występować jeszcze przed pierwszym epizodem psychiatrycznym [20]. Schizofrenia zwykle ujawnia się w późnym okresie dojrzewania lub wczesnej dorosłości, a jej przebieg jest najczęściej przewlekły, z okresami remisji i nawrotów [21]. Często pojawiają się także objawy prodromalne – subtelne zmiany w zachowaniu, myśleniu i emocjach, które mogą poprzedzać pełnoobjawowy epizod psychiatryczny o miesiące, a nawet lata [22]. Przebieg choroby może mieć charakter epizodyczny, przewlekły postępujący lub z różnym stopniem remisji pomiędzy nawrotami, co znacznie utrudnia przewidywanie rokowania [23].

Społeczny wymiar choroby

Z punktu widzenia społecznego schizofrenia jest chorobą wysoce stygmatyzującą. Pacjenci często doświadczają marginalizacji, niezrozumienia oraz wykluczenia z życia zawodowego i towarzyskiego. Choroba wiąże się także z obniżoną

jakością życia, zwiększoną śmiertelnością, w tym podwyższonym ryzykiem samobójstw, które szacuje się na około 5–10% w całej populacji osób chorujących [24, 25]. Nie można również zapominać o wpływie schizofrenii na rodziny i bliskich pacjentów – choroba ta często staje się źródłem długotrwałego stresu, wypalenia i obciążeń ekonomicznych [26]. Z perspektywy zdrowia publicznego schizofrenia stanowi istotne wyzwanie – choć dotyka relatywnie niewielkiego odsetka populacji (około 0,3–1%), generuje ogromne koszty społeczne i ekonomiczne [27]. Obejmują one zarówno bezpośrednie wydatki na leczenie, jak i pośrednie – wynikające z niezdolności do pracy, konieczności długoterminowej opieki oraz obciążenia dla systemów wsparcia społecznego [28]. W związku z tym poszukiwanie skutecznych i lepiej tolerowanych terapii, takich jak lumateperon, ma kluczowe znaczenie zarówno dla poprawy jakości życia pacjentów, jak i dla zmniejszenia obciążeń społecznych i ekonomicznych.

METODY LECZENIA SCHIZOFRENII

Terapia schizofrenii to długotrwały i złożony proces. Jej nadrzędnym celem jest obniżenie stopnia nasilenia najpoważniejszych, pozytywnych objawów choroby – urojeń oraz omamów. W przypadku dalszego utrzymywania się wymienionych symptomów, proces zdrowienia nie może być uznany za skuteczny [29 – 31]. Ważnym elementem jest również poprawa codziennego funkcjonowania i jakości życia pacjenta, a także zapobieganie nawrotom choroby [29, 32]. Chorzy na schizofrenię nierzadko wykazują tendencję do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, co może wywierać znaczny wpływ na efekty procesu terapeutycznego [29]. W leczeniu schizofrenii istotne jest zastosowanie metod farmakologicznych, a także innych rozwiązań terapeutycznych [33, 34].

Terapia farmakologiczna

Wśród leków mających zastosowanie w leczeniu schizofrenii wyróżnia się leki przeciwpsychotyczne I generacji (neuroleptyki typowe, klasyczne), leki przeciwpsychotyczne II generacji (neuroleptyki atypowe), a także inne leki – stosowane często jako uzupełnienie terapii [35, 36].

Neuroleptyki I generacji

Mechanizm działania tych leków opiera się w głównej mierze na zablokowaniu receptorów dopaminergicznych D_2 oraz w mniejszym stopniu receptorów serotoninergetycznych $5-HT_2$ i innych receptorów OUN, co naraża pacjenta na wystąpienie licznych objawów niepożądanych [37]. Najpowszechniejszymi działaniami niepożądanymi są efekty pozapiramidowe – parkinsonizm polekowy, akatyze, dystonie i dyskinezy późne [37 - 39]. Inne objawy, które mogą wystąpić podczas stosowania leków to m.in. niedociśnienie, suchość w jamie ustnej, sedacja, zaburzenia miesiączkowania i płodności u kobiet, hiperprolaktynemia oraz prolaktynoma [38]. Substancjami leczniczymi należącymi do grupy neuroleptyków typowych są: pochodne fenotiazyny z łańcuchem alifatycznym (chlorpromazyna, lewomepromazyna, promazyna), pochodne fenotiazyny z grupą piperazynową (perfenazyna, prochlorperazyna, perazyna, flufenazyna), pochodne butyrofenonu (haloperydol, bromperydol, droperydol) oraz pochodne tioksantenu (flupentyksol, chlorprotyksen, zuklopanyksol) [40, 41].

Neuroleptyki II generacji

Głównym mechanizmem działania leków przeciwpsychotycznych II generacji jest blokada receptorów serotoninergetycznych $5-HT_2$. Ich wpływ na receptory dopaminergiczne jest mniejszy niż w przypadku leków typowych, co sprawia, że rzadziej wywołują objawy pozapiramidowe [41]. Wśród grupy leków atypowych znajdują się: pochodne diazepiny i oksazepiny (klozapina, olanzapina, kwetiapina), pochodne benzamidowe (sulpiryd, tiapryd, amisulpryd), pochodne indolowe (sertyndol), pochodne chinolinowe (arypiprazol, breksipiprazol), pochodne benzoksazolowe (rysperydon) oraz pochodne butyrofenonu, do których należy nowoczesny lumateperon, omówiony w dalszej części pracy [38, 41, 42]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi przy stosowaniu leków atypowych są: nadmierny przyrost masy ciała, hiperlipidemia oraz zaburzenia metabolizmu glukozy, które współtworzą zespół metaboliczny [43]. Niektóre z leków mogą przyczyniać się do wydłużania odcinka QT w zapisie elektrokardiograficznym [41].

Inne leki stosowane w terapii schizofrenii

Częstym uzupełnieniem farmakologicznej terapii schizofrenii są stabilizatory nastroju. Zalicza się do nich kwas walproinowy, karbamazepinę, lamotryginę i lit [44]. Leki te mogą pomóc w zmniejszeniu uczucia niepokoju, agresji i nadmiernego pobudzenia u pacjentów chorych na schizofrenię. Przed rozpoczęciem wzbogacania terapii o stabilizatory nastroju należy wziąć pod uwagę ich możliwe interakcje z lekami przeciwpsychotycznymi oraz ryzyko działań niepożądanych [44, 45]. Leki przeciwdepresyjne to kolejna grupa substancji stosowana jako uzupełnienie terapii schizofrenii. Uważa się, że ich połączenie z neuroleptykami może być skuteczne w zwalczaniu negatywnych objawów choroby [46]. Pacjenci cierpiący na schizofrenię mogą również przyjmować leki anksjolityczne. Preparaty z tej grupy łagodzą silny lęk i napięcie towarzyszące chorobie. Skuteczne są także w leczeniu bezsenności [47].

Terapia nefarmakologiczna

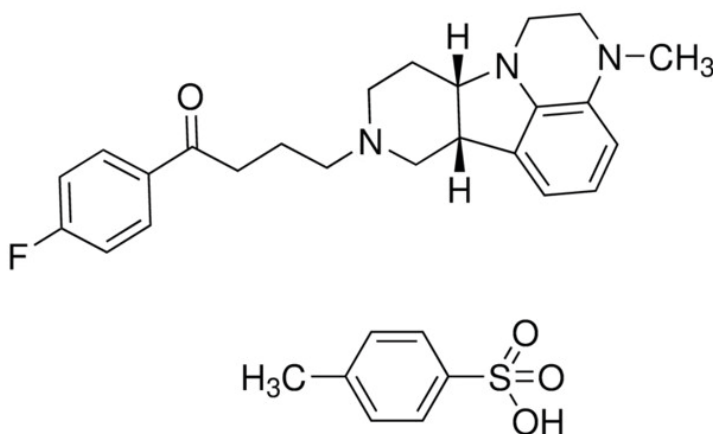
Niefarmakologiczne metody leczenia schizofrenii stanowią ważne uzupełnienie kompleksowej terapii tej choroby [48]. Jedną z najczęściej stosowanych strategii terapeutycznych w leczeniu schizofrenii jest psychoterapia, szczególnie terapia poznawczo – behawioralna (ang. *cognitive behavioural therapy*, CBT) [48, 49]. Celem CBT jest zrozumienie oraz poprawa dysfunkcyjnych schematów myślenia i zachowania, sprzyjających utrzymywaniu się (głównie pozytywnych) objawów choroby. Uważa się, że stosowanie terapii farmakologicznej w połączeniu z kontynuowaniem CBT daje lepszy efekt niż korzystanie tylko z jednego z tych rozwiązań [50]. Wyniki metaanaliz podają jednak, że CBT ma niską/średnią skuteczność, z niewielką i nietrwałą poprawą stanu pacjenta [34, 50, 51]. Ważny wpływ na proces terapeutyczny wywiera także jakościowa i szeroko dostępna psychoedukacja. Nie dotyczy ona tylko pacjenta, ale także jego rodziny i innych bliskich mu osób. Wykazano, że psychoedukacja na temat schizofrenii ma swój skutek w pozytywnej zmianie nastawienia otoczenia chorego oraz pośrednio zwiększa przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarskich [34, 52]. Istotne dla procesu terapeutycznego jest także zadbanie o higienę snu, zbilansowaną dietę i wdrożenie aktywności fizycznej. Pacjent powinien unikać palenia tytoniu [34].

LUMATEPERON

Pomimo dostępności licznych metod leczenia schizofrenii nieustannie trwają prace nad opracowywaniem nowych leków, które mogłyby okazać się skuteczniejsze oraz powiązane z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż dotychczas stosowane substancje [53]. Lumateperon (znany także jako ITI-007 oraz ITI-722) to nowoczesny lek opracowany przez firmę Intra-Cellular Therapies na podstawie wcześniej nabytej licencji od koncernu Bristol-Myers Squibb [54, 55]. W grudniu 2019 roku Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła wspomnianą substancję do leczenia schizofrenii u dorosłych pacjentów, a następnie w grudniu 2021 roku rozszerzono wskazania leku także do terapii choroby afektywnej dwubiegunowej I i II typu [55]. Lek dystrybuowany jest pod nazwą Caplyta®. Obecnie produkt zatwierdzony jest jedynie w USA [54].

Budowa chemiczna

Lumateperon zaliczany jest do pochodnych butyrofenonu, co wskazuje na strukturalne podobieństwo leku m. in. do haloperydolu, bromperydolu i droperydolu. Wśród wspomnianej grupy leków wyróżnia się charakterystycznym układem czterech pierścieni heterocyklicznych [55, 56]. Lek dostępny jest w postaci soli tosyłanowej o wzorze sumarycznym $C_{31}H_{36}FN_3O_4S$ i masie cząsteczkowej równej 565,7 g/mol [56].



Rycina 1. Budowa chemiczna tosyłanu lumateperonu [57]

Mechanizm działania

Należący do II generacji neuroleptyków lek wyróżnia się wielotorowym mechanizmem działania polegającym na jednoczesnej modulacji neurotransmisji dopaminergicznej, serotoninerdycznej i glutaminergicznej [58]. Lumateperon pełni rolę presynaptycznego częściowego agonisty receptorów dopaminowych D_2 oraz funkcję ich postsynaptycznego antagonisty [55]. Wskazany mechanizm działania sprawia, że lumateperon na tle innych substancji przeciwpsychotycznych jest lekiem unikatowym [58]. To innowacyjne rozwiązanie prowadzi do zmniejszenia presynaptycznego uwalniania dopaminy oraz zablokowania postsynaptycznej aktywności dopaminergicznej, skutkując zmniejszeniem sygnalizacji dopaminergicznej [54]. Lumateperon cechuje się wysokim powinowactwem do receptorów D_2 ($K_i = 32\text{nM}$) jedynie w obszarach mezo limbicznych i mezo korykalnych mózgowia, natomiast w szlaku nigrostriatalnym i guzkowo – lejkowym wykazuje mniejsze powinowactwo, co redukuje ryzyko działań pozapiramidowych i hiperprolaktynemii [53 - 55]. Opiswany preparat jest również silnym antagonistą receptora serotoninowego 5-HT_{2A} . Blokowanie wymienionych receptorów serotoninowych przyczynia się do zmniejszenia ryzyka niepożądanych objawów pozapiramidowych [58]. Jego powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A} jest około 60-krotnie większe niż do receptorów D_2 [55, 58]. Niskie dawki lumateperonu powodują głównie efekty uspokajające oraz przeciwdziałają agresji. Wymienione działanie związane jest z tym, że przy niewielkich dawkach leku nie dochodzi do jego wiązania z receptorami dopaminergicznymi D_2 , a jedynie z receptorami 5-HT_{2A} . W przypadku wyższych dawek preparat wiąże się zarówno z receptorami D_2 jak i 5-HT_{2A} , co skutkuje działaniem przeciwpsychotycznym [58]. Lek jest również inhibitorem transportera wychwytu zwrotnego serotoniny, co zbliża jego mechanizm działania do stosowanych w leczeniu depresji preparatów z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Sugeruje to potencjalne właściwości przeciwdepresyjne lumateperonu, pożądane w leczeniu negatywnych objawów schizofrenii [58, 59]. Uważa się, że lek moduluje także aktywność receptorów AMPA i NMDA w korze przedczołowej w sposób zależny od receptorów D_1 [53, 58]. Wzrost aktywności podanych receptorów wynika z faktu, że lumateperon zwiększa fosforylację enzymu kinazy syntazy glikogenu 3β oraz podjednostek GluN2B receptorów NMDA w szlakach mezo limbicznych mózgowia [55, 58]. Badania donoszą, że opisany mechanizm wzmacnia przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne właściwości preparatu, ponieważ wiadomo, że aktywność receptora NMDA u chorych na schizofrenię jest obniżona [58, 59].

Skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność i bezpieczeństwo lumateperonu były weryfikowane i oceniane podczas serii kilku badań klinicznych, które dostarczyły cennych informacji na temat potencjału leku jako opcji terapeutycznej dla osób chorych na schizofrenię [60]. Badania kliniczne rozpoczęły się od fazy I która, koncentrowała się na ocenie profilu bezpieczeństwa leku. Wówczas podano pojedynczą dawkę lumateperonu grupie zdrowych mężczyzn. Badanie to nie wykazało żadnych poważnych działań niepożądanych, zauważalnych zmian w parametrach laboratoryjnych lub parametrach układu sercowo-naczyniowego co sugeruje, że lek był dobrze tolerowany na badanym poziomie dawkowania, co potwierdza jego dobry profil bezpieczeństwa [61]. Korzystne wyniki osiągnięte w fazie I, pozwoliły na przeprowadzenie badań fazy II w celu zbadania m. in. skuteczności działania leku [62]. Badania obejmowały zastosowanie różnych dawek leku u wyleczonych uczestników i osób ze stabilnymi warunkami z chorobą psychiczną [63]. Wyniki wykazały obiecujący wpływ leku na złagodzenie objawów i poprawę jakości życia, co pozwoliło potwierdzić bezpieczeństwo i skuteczność lumateperonu. Badanie kliniczne II fazy zarejestrowane jako NCT01499563, dotyczące w szczególności pacjentów ze schizofrenią psychotyczną w stanie krytycznym dostarczyło informacji o tym jak działanie lumateperonu wypada na tle innych środków terapeutycznych [64]. Grupa 335 pacjentów została losowo rozdzielona do podgrup, które otrzymywały: lumateperon (60 mg lub 120 mg), rysperydon (4 mg) lub placebo przez cztery tygodnie [5]. Badanie wykazało, że lumateperon w dawce 60 mg wykazał znaczną zmianę u pacjentów poprzez obniżenie intensywności objawów schizofrenii w przeciwieństwie do placebo, w skali zespołu pozytywnego i negatywnego (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS*). Dodatkowo u grupy stosującej lumateperon zaobserwowano wyraźne obniżenie wyników PANSS, w zakresie wyników objawów pozytywnych, a także potencjalne korzyści w zakresie objawów negatywnych i współistniejących objawów depresji, co dodatkowo podkreśla kompleksowy model leczenia badanego leku [65]. Następnie przeprowadzono badania kliniczne fazy III w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku na większej kohorcie pacjentów [66]. Jednym z nich było NCT02282761, obejmujące 450 osób, losowo przydzielonych do grup stosujących przez cztery tygodnie: lumateperon (40 mg lub 60 mg) lub placebo [67]. Dotyczyło ono obserwacji zmian wartości PANSS na początku i końcu zastosowanego leczenia. Uzyskane wyniki dowiodły, że lumateperon w dawce 60 mg wykazywał znacznie wyższą skuteczność przeciwpsychotyczną niż placebo. Dawka

40 mg lumateperonu w porównaniu z placebo wykazała natomiast niewielką lub nieznaczną poprawę [61]. Pomimo uzyskanych w kilku badaniach danych wskazujących na obiecującą skuteczność i satysfakcjonujących efektów potrzebne są dalsze badania kliniczne, m.in. IV fazy w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i oceny pełnego potencjału terapeutycznego lumateperonu pod kątem monitorowania zmian profilu metabolitycznego, wystąpienia innych skutków leczenia czy porównania działania z innymi nowatorskimi metodami leczenia pacjentów ze schizofrenią [68]. Do najczęstszych działań niepożądanych leku należą: sedacja, suchota w ustach, zawroty głowy, nudności, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, zmęczenie, wymioty, zmniejszony apetyt oraz wzrost poziomu aminotransferaz [55, 69]. Opublikowano badanie oceniające częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów przyjmujących lumateperon. Wyniosła ona 6,7% w grupie osób leczonych lumateperonem oraz 6,3% w grupie osób przyjmujących placebo. Porównywalnie niska częstość objawów pozapiramidowych w grupie lumateperonu i placebo może być uznana za przełom na tle dotychczas stosowanych leków w terapii schizofrenii, często powiązanych z wysokim ryzykiem tego typu objawów.

Pozostałe informacje

Lek ma formę kapsułek doustnych. Jego dostępne dawki to: 10,5 mg, 21 mg i 42 mg. Najczęściej stosowana dawka zawiera 42 mg lumateperonu. Pacjenci powinni przyjmować codziennie rano lub wieczorem pojedynczą dawkę leku [69]. Wówczas miesięczny koszt terapii wynosi około 1800 \$ [69, 70]. Metabolizm lumateperonu uzależniony jest od izoenzymu 3A4 cytochromu P450, co powoduje, że lek ten wchodzi w interakcje zarówno z induktorami CYP3A4, czyli m.in. z karbamazepiną, deksametazonem, ryfampicyną czy fenobarbitem oraz z inhibitorami CYP3A4, tzn. m.in. z klarytromycyną, werapamilem i erytromycyną [55, 64]. Konsekwencjami farmakokinetycznymi wchodzenia w interakcje z induktorami CYP3A4 są podwyższenie metabolizmu lumateperonu, skrócenie jego działania oraz obniżenie stężenia leku we krwi. W przypadku interakcji z inhibitorami CYP3A4 są to działania odwrotne, czyli obniżenie metabolizmu leku, wydłużenie jego działania, podwyższenie jego stężenia we krwi i zwiększone ryzyko toksyczności [55]. Lumateperon eliminowany jest z organizmu w postaci glukuronianów, dlatego należy również zwracać uwagę na stosowanie przez pacjenta inhibitorów UGT [55, 64].

PODSUMOWANIE

Intensywne poszukiwanie skutecznych metod farmakoterapii chorób psychicznych zaowocowało odkryciem nowatorskiego leku jakim jest lumateperon. W porównaniu do stosowanych dotychczas metod leczenia Caplyta® wykazuje istotną wartość terapeutyczną przy obniżonej ilości dotkliwych skutków ubocznych. Zastosowanie lumateperonu jako elementu schematu leczenia schizofrenii wpisuje się w aktualnie poszukiwane kompleksowe metody terapeutyczne, które nie tylko redukują objawy psychotyczne, ale również znacząco poprawiają poziom życia i funkcjonowania pacjentów dotkniętych tą chorobą.

REFERENCJE

1. Ross CA, Margolis RL. Research domain criteria: Toward future psychiatric nosology. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(3):249-255.
2. Shorter E. *A Historical Dictionary of Psychiatry*. New York, NY: Oxford University Press; 2005.
3. Scull A. *Madness in Civilization: A Cultural History of Insanity*. Princeton, NJ: Princeton University Press; 2015.
4. López-Muñoz F, Alamo C. Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(4):151-168.
5. Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, et al. ITI-007: a novel and multimodal treatment for schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(4):1011-1021.
6. Nasrallah HA. The role of lumateperone in treating schizophrenia. *Drugs Today (Barc)*. 2020;56(1):11-18.
7. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:519-534.
8. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86-97.
9. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187-193.

10. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):271-287.
11. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 2001;40:s18-s24.
12. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 2018;19(8):537–551.
13. Cardno AG, Gottesman II. Genetic aspects of schizophrenia. *Handb Clin Neurol.* 2012;106:139-159.
14. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(1):16-25.
15. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):549-562.
16. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(4-6):365-384.
17. Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;212:87–124.
18. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res.* 2013;150(1):3-10.
19. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, et al. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):214-219.
20. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(10):620–631.
21. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry.* 2010;55(8):486-497.
22. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(1):107-120.

23. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. *Schizophr Res.* 2010;122(1-3):1–23.
24. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(3):247–253.
25. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol.* 2010;24(4_suppl):81–90.
26. Kuipers E, Bebbington P, Dunn G, et al. Influence of carer expressed emotion and affect on relapse in non-affective psychosis. *Br J Psychiatry.* 2006;188:173–179.
27. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195–1203.
28. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):279–293.
29. Wysokiński A. Functional recovery – a modern objective for schizophrenia treatment. *Psychiatria Spersonalizowana / Personalized Psychiatry.* 2022;1(1):11-15.
30. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry.* 2005;162(3):441-449. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.441
31. Gründer G, Bauknecht P, Klingberg S, et al. Treatment Goals for Patients with Schizophrenia — A Narrative Review of Physician and Patient Perspectives. *Pharmacopsychiatry.* 2020;54(02):53-59. doi:10.1055/a-1298-454
32. Kern RS, Glynn SM, Horan WP, Marder SR. Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2009;35(2):347-361. doi:10.1093/schbul/sbn177
33. Ganguly P, Soliman A, Moustafa AA. Holistic management of schizophrenia symptoms using pharmacological and non-pharmacological treatment. *Frontiers in Public Health.* 2018;6. doi:10.3389/fpubh.2018.00166

34. Cempa K, Jurys T, Kluczyński S, Andreew M. Physical activity as a therapeutic method for non-pharmacological treatment of schizophrenia: A systematic literature review. *Psychiatria Polska*. 2022;56(4):837-859. doi:10.12740/pp/140053
35. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4159061/>. Published September 1, 2014.
36. Azargoonjahromi A. Current findings and potential mechanisms of KARXT (Xanomeline–Trospium) in schizophrenia treatment. *Clinical Drug Investigation*. 2024;44(7):471-493. doi:10.1007/s40261-024-01377-9
37. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2019;172:107704. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107704
38. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2017;Volume 13:757-777. doi:10.2147/tcrm.s117321
39. Ali T, Sisay M, Tariku M, Mekuria AN, Desalew A. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2021;16(9):e0257129. doi:10.1371/journal.pone.0257129
40. Verster JC, Tzschentke TM, O'Malley K, et al. First-Generation antipsychotics. In: Springer eBooks.; 2010:534-536. doi:10.1007/978-3-540-68706-1_251
41. Olszanecki R, Wołkow P, Jawień J. *Farmakologia. mechanizmy - leki - farmakoterapia oparta na faktach. tom 1*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2023.
42. Sheikhi N, Bahraminejad M, Saeedi M, Mirfazli SS. A review: FDA-approved fluorine-containing small molecules from 2015 to 2022. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;260:115758. doi:10.1016/j.ejmech.2023.115758

43. Chong JWX, Tan EHJ, Chong CE, Ng Y, Wijesinghe R. Atypical antipsychotics: A review on the prevalence, monitoring, and management of their metabolic and cardiovascular side effects. *Mental Health Clinician*. 2016;6(4):178-184. doi:10.9740/mhc.2016.07.178
44. Puranen A, Koponen M, Lähtenvuo M, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Real-world effectiveness of mood stabilizer use in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2022;147(3):257-266. doi:10.1111/acps.13498
45. Nayak R, Rosh I, Kustanovich I, Stern S. Mood Stabilizers in Psychiatric Disorders and Mechanisms Learnt from In Vitro Model Systems. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9315. doi:10.3390/ijms22179315
46. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: A systematic review of randomized trials. *Schizophrenia Research*. 2005;80(1):85-97. doi:10.1016/j.schres.2005.07.035
47. Howells FM, Kingdon DG, Baldwin DS. Current and potential pharmacological and psychosocial interventions for anxiety symptoms and disorders in patients with schizophrenia: structured review. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*. 2017;32(5). doi:10.1002/hup.2628
48. Salahuddin NH, Schütz A, Pitschel-Walz G, et al. Psychological and psychosocial interventions for treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2024;11(7):545-553. doi:10.1016/s2215-0366(24)00136-6
49. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet*. 2022;399(10323):473-486. doi:10.1016/s0140-6736(21)01730-x
50. Xu F, Zhang H. The application of cognitive behavioral therapy in patients with schizophrenia: A review. *Medicine*. 2023;102(32):e34827. doi:10.1097/md.00000000000034827
51. Kart A, Özdel K, Türkçapar MH. COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY FOR SCHIZOPHRENIA. *Nöro Psikiyatri Arşivi*. January 2021. doi:10.29399/npa.27418

52. Budiono W, Kantono K, Kristianto FC, Avanti C, Herawati F. Psychoeducation Improved Illness Perception and Expressed Emotion of Family Caregivers of Patients with Schizophrenia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(14):7522. doi:10.3390/ijerph18147522
53. Wojtasik-Bakalarz K, Siwek M. New antipsychotic medication. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*. 2023;39(1):19-38. doi:10.5114/fpn.2022.124608
54. Longo G, Cicolini A, Orsolini L, Volpe U. The novel Antipsychotic lumateperone (ITI-007) in the Treatment of Schizophrenia: A Systematic review. *Brain Sciences*. 2023;13(12):1641. doi:10.3390/brainsci13121641
55. Kaczmarek A, Szymajda W, Dettlaff K. Lumateperone in the treatment of psychiatric disorders – a review of the literature. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*. 2023;39(1):39-52. doi:10.5114/fpn.2023.127423
56. Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, Jaeschke RR. Exploring the pharmacological and clinical features of Lumateperone: a promising novel antipsychotic. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(24):13289. doi:10.3390/ijms252413289
57. Informacje na temat tosylanu lumateperonu: <https://www.sigmaaldrich.com/PL/pl/search/lumateperone-tosylate?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=Lumateperone%20tosylate&type=product>
58. Cooper D, Gupta V. Lumateperone. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560844/>. Published July 17, 2023.
59. Fountoulakis KN, Tohen M, Zarate CA. Pharmacodynamic properties of lumateperone and its efficacy in acute bipolar depression: a mechanistic hypothesis based on data. *European Neuropsychopharmacology*. 2024;81:1-9. doi:10.1016/j.euroneuro.2024.01.002
60. Jawad MY, Alnefeesi Y, Ceban F, et al. Lumateperone for the Treatment of Adults With Schizophrenia: a Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2022;24(8):359-368. doi:10.1007/s11920-022-01344-1

61. Maini K, Hollier JW, Gould H, et al. Lumateperone tosylate, A Selective and Concurrent Modulator of Serotonin, Dopamine, and Glutamate, in the Treatment of Schizophrenia. *Health Psychology Research*. 2021;9(1). doi:10.52965/001c.24932
62. Vyas P, Hwang BJ, Brašić JR. An evaluation of lumateperone tosylate for the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;21(2):139-145. doi:10.1080/14656566.2019.1695778
63. Yıldız M, İncedere A, Gürcan MB, Osman E. Brief Clinical Assessment Scale for Schizophrenia (BCAS-S): development, validity, and reliability study. *Archives of Neuropsychiatry*. Published online 2021. doi:10.29399/npa.27592
64. Syed AB, Brašić JR. The role of lumateperone in the treatment of schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2021;11. doi:10.1177/20451253211034019
65. Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, et al. ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biological Psychiatry*. 2016;79(12):952-961. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.026
66. Davis RE, Correll CU. ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016;16(6):601-614. doi:10.1080/14737175.2016.1174577
67. Mazza M, Marano G, Traversi G, Sani G, Janiri L. Evidence on the New Drug Lumateperone (ITI-007) for Psychiatric and Neurological Disorders. *CNSNDDT*. 2020;19(4):243-247. doi:10.2174/1871527319666200601145653
68. Ahmad SR, Zeyauallah M, AlShahrani AM, et al. Unlocking the potential of lumateperone and novel anti-psychotics for schizophrenia. *Bioimpacts*. Published online September 9, 2024. doi:10.34172/bi.30259
69. DePietro T. Lumateperone: A Truly Innovative Antipsychotic Medication? *AJP Residents' Journal*. 2023;18(3):18-20. doi:10.1176/appi.ajp-rj.2023.180306
70. Informacje na temat ceny leku Caplyta: <https://www.drugs.com/price-guide/caplyta>

ZESPÓŁ EAGLE'A - PRACA POGLĄDOWA

Julia Pamulak¹, Zuzanna Szendera², Stefan Baron²

1. Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Dysfunkcji Narządu Żucia,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

2. Katedra i Zakład Dysfunkcji Narządu Żucia, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Abstrakt: Zespół Eagle'a to schorzenie, które spowodowane jest wydłużeniem wyrostka rylcowatego lub zwapnieniem więzadła rylcowo-gnykowego. Wydłużenie wyrostka rylcowatego dotyczy około 4% populacji ogólnej, natomiast objawy zespołu Eagle'a posiada średnio 4-10% danej grupy, co pokazuje, że nie zawsze występowanie anomalii powoduje objawy Zespołu Eagle'a. Klasyfikacja zespołu zaproponowana przez Watt'a Eagle'a dzieli go na dwie postaci; postać klasyczną związaną z uciskiem nerwów przez wyrostek rylcowaty i postać tętnicy szyjnej, związaną z uciskiem tętnicy szyjnej. Diagnostyka tego zespołu opiera się o badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz diagnostykę radiologiczną. Szczególnie ważnym aspektem diagnostyki jest wykonanie tomografii komputerowej 3D, która określana jest "złotym standardem", natomiast wykonywane są również takie badania jak; USG Doppler, czy angio-TK. Leczenie Zespołu Eagle'a obejmuje podejście niechirurgiczne oraz chirurgiczne. Niechirurgiczne leczenie obejmuje przyjmowanie leków przeciwpalnych, przeciwdepresyjnych, czy miejscowych zastrzyków znieczulających do dołka migdałkowego, natomiast leczenie chirurgiczne obejmuje steroidektomie z dostępu wewnątrzustnego lub zewnątrzszyjnego.

Słowa kluczowe: klasyfikacja zespołu Eagle'a, zespół Eagle'a, wydłużony wyrostek rylcowaty, odynofagia, zwapnienie więzadła rylcowato-gnykowego

Abstract; Eagle's syndrome is a condition caused by elongation of the styloid process or calcification of the hyoid ligament. Elongation of the styloid process affects approximately 4% of the general population, while symptoms of Eagle's syndrome are present in an average of 4-10% of this group, making it clear that the presence of the anomaly does not always cause symptoms of Eagle's Syndrome. The classification of the syndrome proposed by Watt Eagle divides it into two forms; the classic form, associated with nerve compression by the styloid process, and the carotid artery form, associated with compression of the carotid artery. The diagnosis of this syndrome is based on subject and physical examination and radiological diagnosis. A particularly important aspect of diagnosis is the performance of a 3D CT scan, which is referred to as the 'gold standard', while examinations such as; Doppler ultrasound and angio-CT are also performed. Treatment of Eagle's Syndrome includes non-surgical and surgical approaches. Non-surgical treatment includes taking

anti-inflammatory drugs, antidepressants or local anaesthetic injections into the tonsillar fossa, while surgical treatment includes steroidectomies with intraoral or extraoral access.

Key words: classification of Eagle syndrom, Eagle syndrome, elongated styloid process, odynophagia, stylohyoid ligament calcification

WSTĘP

Zespół Eagle'a to rzadki zespół chorobowy, który został opisany w 1937r. przez W. Eagle'a i nazwany na jego cześć. Przyczyna występowania zespołu wynika z konfliktu wydłużonego lub zdeformowanego wyrostka rylcowatego lub zwapniałego więzadła rylcowo-gnykowego z otaczającymi strukturami anatomicznymi, zarówno naczyniami, jak i nerwami czaszkowymi. Taki konflikt może zaburzać funkcjonowanie sąsiednich struktur i powodować głównie objawy takie jak: dysfagia, ból ustno-twarzowy, szyjny nasilające się podczas rotacji szyi lub jej ucisku, a także odczucie obecności ciała obcego w gardle [1-3]. Zespół ten częściej dotyczy kobiet, a prawdopodobieństwo jego wystąpienia zwiększa się po 50. roku życia. [4,5] Wyrostek rylcowaty to wyrostek kostny części skalistej kości skroniowej, znajdujący się przed otworem rylcowo-sutkowym, a jego fizjologiczna długość powinna wynosić 20-30mm. Długość wyrostka rylcowatego przekraczająca 30 mm zaliczana jest do anomalii i może predysponować do Zespołu Eagle'a, choć nie zawsze wymaga interwencji. [6,7]

Wyrostek rylcowaty znajduje się między tętnicą szyjną zewnętrzną oraz wewnętrzną, jest przyczepem zarówno trzech mięśni: rylcowo-gnykowego, rylcowo-językowego i rylcowo-gardłowego, jak i dwóch więzadeł: rylcowo-gnykowego i rylcowo-żuchwowego, a w jego okolicy znajdują się takie nerwy czaszkowe, jak: nerw twarzowy, językowo-gardłowy, błędny oraz dodatkowy, co w przypadku konfliktu z powyższymi strukturami anatomicznymi może powodować występowanie różnorodnego obrazu klinicznego. [8,9] W. Eagle zaproponował podział zespołu na dwa typy; postać klasyczną, związaną z powikłaniami wcześniej wykonanej tonsillektomii lub urazem gardła oraz zespół tętnicy szyjnej spowodowany uciskiem tętnicy szyjnej wewnętrznej lub zewnętrznej wraz z ich okołonaczyniowymi włóknami współczulnymi. [1,8] Inny zaproponowany podział wg. Langlais i wsp. obejmuje diagnostykę przy wykorzystaniu rentgenografii i podział anomalii wyrostka rylcowatego na 3 typy; Typ1 to wyrostek wydłużony, Typ2 to wyrostek wydłużony, podzielony na dwie części, natomiast Typ3 to wyrostek wydłużony z liczbą segmentów >2. [10-12] Istnieje również podział ze względu na wzorce zwapnień kompleksu więzadłowego, w którym wyróżniamy 4 wzory

zwapnień; zwapnienie obrysu, częściowe zwapnienie, całkowite zwapnienie oraz kompleks guzkowy. [10,12]

MATERIAŁY I METODY;

Niniejsza praca pogładowa ma na celu omówienie informacji; klasyfikacja, objawy, diagnostyka oraz leczenie Zespołu Eagle’a, zawartych w wyszukanej literaturze medycznej. Literaturę wyszukano w PubMed, Google Scholar oraz Otolaryngologypl.com. Hasłami wyszukiwanymi były “classification of Eagle Syndrom”, “surgery treatment of eagle syndrome”, “eagle syndrom symtoms” i w ten sposób uzyskano 263 wyniki. Ostatecznie po przeczytaniu abstraktów włączono 42 artykuły, które przeczytano w całości, spełniające kryteria i odpowiadające na pytania; czym jest Z. Eagle’a, jak go klasyfikujemy, jakie są jego objawy, jak należy przeprowadzić diagnostykę oraz jakie są metody leczenia.

WYNIKI I DISKUSJA;

Zespół Eagle’a może cechować się różnymi objawami w zależności od przyjmowanej postaci. Jak już wspomniano Eagle wyróżnił postać klasyczną oraz postać tętnicy szyjnej. Postać klasyczna najczęściej objawia się jednostronnym bólem gardła związanym z uczuciem ciała obcego w gardle, odynofagią, dysfagią, jak również, bólem twarzy i szyi, czy migreną, dodatkowo w rzadkich przypadkach może pojawić się zmiana głosu. [13-15] Najczęściej występuje więcej, niż jeden objaw, a wyżej wymienione objawy nie są patognomiczne.

Postać ta związana jest z uciskiem nerwów czaszkowych m.in. V,VII, IX, X oraz tkanek miękkich przez wydłużony, na skutek kostnienia, wyrostek rylcowaty.

Wielu autorów wiąże tą postać zespołu Eagle’a z uwięzieniem nerwów w ziarninie po tonsillektomii. [7,14] Konflikt na linii wyrostek rylcowaty-tętnica szyjna może wiązać się z uciskiem naczyń, niedokrwieniem obszarów unaczynionych przez tętnicę szyjną z powodu zmniejszonego dopływu krwi, a także w mechanizmie zakrzepowo-zatorowym, może również prowadzić do rozwarstwienia tętnicy szyjnej. [15,16] W zespole Eagle’a w postaci tętnicy szyjnej dochodzi do uciśnięcia pochewki tętnicy szyjnej, co skutkuje upośledzeniem unerwienia współczulnego. Bardzo istotnym aspektem wydaje się być odchylenie wyrostka rylcowatego, gdyż boczne odchylenie może spowodować ból lokalizujący się poniżej oczodołu, co wynika z ucisku tętnicy szyjnej zewnętrznej, natomiast odchylenie przyśrodkowe może spowodować ból w okolicy ciemieniowej oraz okolicy

zaopatrywanej przez tętnicę oczną, m.in. oczodołu, zatoki klinowej, komórek sitowych, nosa oraz powiek, co z kolei wynika z uciśnięcia tętnicy szyjnej wewnętrznej. [17,18]

Podstawą diagnostyki Zespołu Eagle'a jest badanie podmiotowe- wywiad medyczny, obraz kliniczny, badanie przedmiotowe oraz diagnostyka radiologiczna. W wywiadzie pacjent najczęściej zgłasza jednostronny ból gardła, szyi poniżej ucha, pulsujący, tępy, nasilający się podczas połykania. [19-21] Obraz kliniczny sugerujący postać Zespołu Eagle'a przedstawiono powyżej. W badaniu przedmiotowym można wyczuć wydłużony wyrostek rylcowaty w dole migdałkowym, a przy palpacji często pojawia się tkiwość tej okolicy. Diagnostyka radiologiczna jest niezbędna do postawienia rozpoznania, a szczególnie istotnym badaniem jest tomografia komputerowa w projekcji 3D, określana "złotym standardem", w której można uwidocznć wydłużony wyrostek rylcowaty oraz zwapniałe więzadło rylcowo-gnykowe, a także określić długość wyrostka rylcowatego. W postaci tętnicy szyjnej przydatnym badaniem będzie także angio-TK. Rezonans magnetyczny sprawdzi się, jako badanie mające na celu ocenę tkanek miękkich. [22-28] Stożkowa tomografia komputerowa (CBCT) zapewnia wysoką dokładność, gwarantując jednocześnie niższą dawkę promieniowania, natomiast angio-TK jest niezbędne w ocenie anatomii naczyń krwionośnych przy planowaniu i przebiegu operacji. [23] Ultrasonografia Dopplera, która ocenia stan oraz pracę naczyń krwionośnych jest metodą diagnostyczną pozwalającą wykonać pomiar przepływu krwi w pozycji wyprostowanej szyi i zrotowanej oraz ocenić obecność ucisku naczyń i zastoju w przepływie krwi. Dzięki tej metodzie można oszacować stopień zwężenia naczynia, poprzez obliczenie wartości FR, co czyni tę metodę atrakcyjną w stosunku do TK, natomiast jest ona metodą trudną do przeprowadzenia ze względu na problem dotyczący oceny dystalnego odcinka tętnicy szyjnej, dyskomfort i pojawiający się ból podczas rotacji szyi oraz ryzyko zawrotów głowy podczas rotacji szyi.[29-31]

Diagnostyka różnicowa Zespołu Eagle'a jest niezwykle istotna, gdyż występujące objawy nie są specyficzne i mogą występować w wielu różnych chorobach oraz zespołach.

Powinna ona uwzględniać zespoły bólowe czaszkowo-twarzowo-szyjne, jak nerwoból nerwu trójdzielnego, językowo-gardłowego, klinowo-podniebiennego, zwoju skrzydłowo-podniebiennego, dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego, bóle głowy(migrena), bóle szyi, nosa, gardła, ucha, stany zapalne głowy i szyi; zapalenie ślinianki podżuchwowej, ucha środkowego lub zewnętrznego, przewlekłe zapalenie migdałków, problemy stomatologiczne, m.in zęby zatrzymane,

zapalenia miazgi, obecność ciał obcych, a także choroby natury psychosomatycznej oraz łagodne/złośliwe guzy nosogardła. [8,18,32,33]

Ze względu na różnorodny obraz kliniczny diagnostyka Zespołu Eagle'a może być trudna i długotrwała, a pacjent może szukać pomocy u wielu specjalistów, różnych dziedzin medycyny nie uzyskując poprawnej diagnozy przez miesiące, a nawet lata. Dlatego tak ważne jest dokładne badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz diagnostyka radiologiczna.

Leczenie zespołu Eagle'a obejmuje terapię zachowawczą lub/i leczenie chirurgiczne. Wybór strategii leczenia zależy od objawów występujących u pacjenta. Najczęściej, jako pierwszy rzut leczenia stosuje się leczenie zachowawcze. W przypadku niepowodzenia, braku zadowalających efektów i korzyści w perspektywie długoczasowej, stosujemy leczenie chirurgiczne, które traktujemy jako leczenie ostateczne. [34-38]

Leczenie zachowawcze głównie skupia się na ograniczeniu bólu i obejmuje podanie kombinacji niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwdrgawkowych, przeciwdepresyjnych, a także iniekcję środków znieczulających lub kortykosteroidowych w okolice dołu migdałkowego. Leczenie zachowawcze wg. niektórych autorów jest pomocne, lecz efekty działania tych środków maleją wraz z upływem czasu, a efekt jest krótkotrwały. [34-35,37] W zespole Eagle'a w postaci tętnicy szyjnej w przypadku leczenia przemijającego udaru niedokrwiennego rozsądnym podejściem wydaje się być stosowanie leków przeciwplatektykowych, a w leczeniu rozwarstwienia tętnicy szyjnej stosuje się również leki przeciwzakrzepowe. [36]

Leczenie chirurgiczne przeprowadzane jest w dwojaki sposób; z dostępu wewnątrzustnego oraz zewnątrzustnego (szyjnego). Leczenie chirurgiczne wg. literatury przynosi długotrwałe i satysfakcjonujące efekty. [39-40] Leczenie to ma na celu skrócenie wydłużonego wyrostka rylcowatego i w konsekwencji złagodzenie, bądź zniesienie bólu. Metoda z dostępu wewnątrzustnego była pierwszą stosowaną metodą, cechuje się ona lepszym efektem kosmetycznym, prostszą techniką wykonania, krótszym czasem koniecznym do wykonania zabiegu, krótszym czasem rekonwalescencji, natomiast pośród wad tej metody można wymienić: słabą widoczność pola zabiegowego, trudną dostępność, potencjalne krwawienie i ryzyko infekcji głębokich przestrzeni szyi. Podczas tego zabiegu może być wykonana tonsillektomia, natomiast stosowana jest także metoda oszczędzająca migdałki. [39-41]

Operacja z dostępu zewnątrzustnego to metoda wprowadzona nieco później (1948r.), jej zaletą jest dobry dostęp do wyrostka rylcowatego i jego wizualizacja,

natomiast pozostawia ona bliźnię, wiąże się z dłuższym czasem rekonwalescencji, wydłużonym czasem operacji i ryzykiem uszkodzenia nerwu czaszkowego VII (szczególnie gałęzi brzożnej zuchwy), ryzykiem parestezji usznej. [41-42]

WNIOSKI

Zespół Eagle'a to schorzenie, które spowodowane jest wydłużeniem wyrostka rylcowatego i/lub zwapnieniem więzadła rylcowo-gnykowego. Jest to zespół, w którym objawy mogą być niejednorodne, a ustalenie rozpoznania skomplikowane. Niejednokrotnie pacjent szuka pomocy u specjalistów różnych dziedzin medycyny, lecz postawienie diagnozy jest utrudnione ze względu na skomplikowaną etiologię, brak patognomicznych objawów oraz szeroką możliwość diagnostyki różnicowej. Mechanizm tego schorzenia związany jest z uciśnięciem otaczających struktur anatomicznych; nerwów oraz naczyń, a ze względu na to można podzielić go na postać klasyczną oraz postać tętnicy szyjnej. Złotym standardem w diagnostyce zespołu Eagle'a jest wykonanie tomografii komputerowej w projekcji 3D. Nie zawsze wydłużenie wyrostka rylcowatego wymusza konieczność przeprowadzenia leczenia. Natomiast w przypadku występowania objawów zespołu Eagle'a utrudniających pacjentowi prawidłowe funkcjonowanie i zaburzających komfort życia zaleca się wdrożenie leczenia. Leczenie pacjenta może odbywać się w dwojaki sposób; poprzez leczenie zachowawcze lub leczenie chirurgiczne, a także łącząc te dwie metody. Niektórzy autorzy twierdzą, że leczenie zachowawcze w wielu przypadkach jest mało skuteczne, jak również dowodzą, że leczenie chirurgiczne zapewnia 80% skuteczność, co przemawia na korzyść wykorzystania leczenia chirurgicznego w objawowym z.Eagle'a. Najistotniejszą kwestią w pomocy pacjentowi objawowemu z zespołem Eagle'a jest szybka diagnostyka oraz wdrożenie leczenia, aby zapewnić mu najlepszy możliwy komfort życia.

BIBLIOGRAFIA

1. Bokhari MR, Graham C, Mohseni M. Zespół Eagle'a. [Aktualizacja 2023 Jul 29]. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-
2. Pagano S, Ricciuti V, Mancini F, Barbieri FR, Chegai F, Marini A, Marruzzo D, Paracino R, Ricciuti RA. Eagle syndrome: An updated review. Surg Neurol Int. 2023 Nov 3;14:389. doi: 10.25259/SNI_666_2023.

3. Sultan S, Pierre A, Acharya Y, Hynes N. Refractory neck pain due to Eagle syndrome. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2021 Feb 9;7(2):275-276. doi: 10.1016/j.jvscit.2021.01.006.
4. Held ME, Farsi S, Creighton ERW, Davis KP, King DL, Suen JY. Eagle syndrome presentation and outcomes in a large surgical case series. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2024 Jul 26;9(4):e1289. doi: 10.1002/lio2.1289.
5. Dziedzic M, Możdżeń K, Murawska A et al. Zespół Eagle'a: przegląd systematyczny. *Pol Otorhino Rev*. (2023);12(2):25-38.
6. Sham E, Reddy TJ, Menon PS, Kumar V, Nathan AS, Mathews S, Gowda KV, Dhanush CV. Przedni dostęp do dołu migdałkowego do wydłużonego wyrostka rylcowatego. *Annals of Maxillofacial Surgery*. 2020;10(1):203–209. doi: 10.4103/ams.ams_189_19.
7. Hassani M, Grønlund EW, Albrechtsen SS, Kondziella D. Neurological phenotypes and treatment outcomes in Eagle syndrome: systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2024 Jun 26;12:e17423. doi: 10.7717/peerj.17423.
8. Bartłomiej Iwańczyk¹ , Marcin Szerszeń² , Jacek Nowak² , Andrzej Chmura³ , Andrzej Wojtowicz¹ Zespół Eagle'a – przegląd piśmiennictwa Eagle's syndrome – literature review, *Nowa Stomatol* 2015; 20(4): 167-172 doi: 10.5604/14266911.1188973
9. Bochenek A, Reicher M: *Anatomia człowieka. Tom I. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1999: 347-349*
10. Dudde F, Bergmann W, Schuck O, Schunk J, Barbarewicz F. Accuracy in the Diagnostics of Styloid Process - Panoramic Radiograph vs. Computed Tomography: A Comparative Study. *In Vivo*. 2024 May-Jun;38(3):1390-1396. doi: 10.21873/invivo.13580.
11. Hettiarachchi PVKS, Jayasinghe RM, Fonseka MC, Jayasinghe RD, Nanayakkara CD. Evaluation of the styloid process in a Sri Lankan population using digital panoramic radiographs. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019 Jan-Mar;9(1):73-76. doi: 10.1016/j.jobcr.2018.10.001. Epub 2018 Oct 4.

12. Arora, Vishlesh; Shetti, Arvind; Keluskar, Vaishali .Zespół orła: aktualny przegląd kryteriów diagnostycznych i oceny. Czasopismo Indyjska Akademia Medycyny Jamy Ustnej i Radiologii 20(1):s. 1-5, styczeń–marzec 2008. | DOI: 10.4103/0972-1363.44352
13. Zamboni P, Scerrati A, Menegatti E, Galeotti R, Lapparelli M, Traina L, Tessari M, Ciorba A, De Bonis P, Pelucchi S. The eagle jugular syndrome. BMC Neurol. 2019 Dec 21;19(1):333. doi: 10.1186/s12883-019-1572-3.
14. Han MK, Kim DW, Yang JY. Non Surgical Treatment of Eagle's Syndrome - A Case Report -. Korean J Pain. 2013 Apr;26(2):169-72. doi: 10.3344/kjp.2013.26.2.169. Epub 2013 Apr 3.
15. Aydin E, Quliyev H, Cinar C, Bozkaya H, Oran I. Eagle Syndrome Presenting with Neurological Symptoms. Turk Neurosurg. 2018;28(2):219-225. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.17905-16.6.
16. Tadjer J, Béjot Y. Vascular variant of Eagle syndrome: a review. Front Neurol. 2024 Oct 8;15:1463275. doi: 10.3389/fneur.2024.1463275.
17. Zeckler SR, Betancur AG, Yaniv G. The eagle is landing: Eagle syndrome--an important differential diagnosis. Br J Gen Pract. 2012 Sep;62(602):501-2. doi: 10.3399/bjgp12X654777.
18. de Bakker BS, de Bakker HM, Soerdjbalie-Maikoe V, Dijkers FG. Variants of the hyoid-larynx complex, with implications for forensic science and consequence for the diagnosis of Eagle's syndrome. Sci Rep. 2019 Nov 4;9(1):15950. doi: 10.1038/s41598-019-52476-z.
19. Miyagawa S, Ono R, Ito R, Kitagawa I. Eagle's Syndrome. Intern Med. 2022 Aug 15;61(16):2553. doi: 10.2169/internalmedicine.9017-21. Epub 2022 Feb 1.
20. Priyamvada S, Singh H, Parnami P, Puri A, Kahlon S, Chitkara A, Puri P, Suri Y. Delayed Diagnosis of Neck Pain: Eagle Syndrome. Cureus. 2021 Sep 25;13(9):e18286. doi: 10.7759/cureus.18286.
21. Cohn JE, Othman S, Sajadi-Ernazarova K. Eagle syndrome masquerading as a chicken bone. Int J Emerg Med. 2020 Jan 13;13(1):1. doi: 10.1186/s12245-020-0262-7.

22. Tanenbaum ZG, Johng SY, Parsa KM, Russo ME, Harley EH. Eagle syndrome in the pediatric population: A case report. *Clin Case Rep.* 2022 Sep 2;10(9):e6148. doi: 10.1002/ccr3.6148.
23. Bargiel J, Gontarz M, Marecik T, Szczurowski P, Gąsiorowski K, Zapala J, Wyszynska-Pawelec G. Minimally Invasive Cervical Styloidectomy in Stylohyoid Syndrome (Eagle Syndrome). *J Clin Med.* 2023 Oct 26;12(21):6763. doi: 10.3390/jcm12216763.
24. Nayak DR, Pujary K., Aggarwal M., Punnoose SE, Chaly VA Rola trójwymiarowej rekonstrukcji tomografii komputerowej w leczeniu wydłużonego wyrostka rylcowatego: badanie wstępne. *J. Laryngol. Otol.* 2007;121:349–353. doi: 10.1017/S0022215106003276.
25. Michaud PL, Gebril M. A Prolonged Time to Diagnosis Due to Misdiagnoses: A Case Report of an Atypical Presentation of Eagle Syndrome. *Am J Case Rep.* 2021 Apr 26;22:e929816. doi: 10.12659/AJCR.929816
26. Wacławek M, Pietkiewicz P, Niewiadomski P, Olszewski J. Doświadczenia własne w diagnostyce i leczeniu zespołu wydłużonego wyrostka rylcowatego. *Otolaryngol Pol.* (2021);75(2):21-27.
27. Farina R., Foti PV, Pennisi I., Conti A., Meli GA, Vasile T., Gozzo C., Tallamona E., Inì C., Palmucci S. i in. Zespół ucisku żył stylowo-szyjnych: wnioski oparte na opisie przypadku. *Jestem. J. Sprawa Rep.* 2021;22:e932035. doi: 10.12659/AJCR.932035
28. Badhey A., Jategaonkar A., Kovacs AJA, Kadakia S., De Deyn PP, Ducic Y., Schantz S., Shin E. Zespół Eagle’a: kompleksowy przegląd. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017;159:34–38. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.04.021.
29. Farina R, Foti PV, Pennisi I, Vasile T, Clemenza M, Rosa G, Crimi L, Catalano M, Vacirca F, Basile A. Vascular compression syndromes: a pictorial review. *Ultrasonography.* 2022 Jul;41(3):444-461. doi: 10.14366/usg.21233. Epub 2022 Feb 23.
30. Breda D, Ferreira S, Colino M, Cerqueira É, Amado I. Recurrent Syncope Related to Carotid Compression in Eagle Syndrome: A Case Report. *Cureus.* 2023 Sep 12;15(9):e45134. doi: 10.7759/cureus.45134.

31. Demirtaş H, Kayan M, Koyuncuoğlu HR, Çelik AO, Kara M, Şengeze N. Zespół Eagle'a powodujący ucisk naczyń krwionośnych z rotacją szyi: opis przypadku. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4912348/> Pol J Radiol. 2016;81:277–280. doi: 10.12659/PJR.896741
32. Czajka M, Szuta M, Zapala J, Janecka I. Ocena leczenia operacyjnego zespołu Eagle'a. *Otolaryngol Pol.* (2019);73(5):18-24. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.1533>.
33. Goomany A, Shayah A, Adams B, Coatesworth A. Eagle syndrome: elongated stylohyoid-associated facial pain. *BMJ Case Rep.* 2020 Mar 24;13(3):e234024. doi: 10.1136/bcr-2019-234024.
34. Keirns D, Asarkar A, Entezami P, Ware E, Nagel TH, Chang BA. Operacja przezustna z użyciem robota w zespole Eagle'a: przegląd systematyczny. *Ear, Nose & Throat Journal* . 2024;0(0). doi: 10.1177/01455613241246587
35. Badhey A, Jategaonkar A, Anglin Kovacs AJ i in. Zespół Eagle'a: kompleksowy przegląd. *Clin Neurol Neurosurg* . 2017;159:34-38.
36. Sun J, Zhang C, Liu B, Li Y, Zhang T, Tian J, Hongyan B. Eagle Syndrome with Internal Carotid Artery Compression Causing Recurred Syncope. *Intern Med.* 2023 Apr 1;62(7):1067-1071. doi: 10.2169/internalmedicine.9567-22. Epub 2022 Aug 30.
37. Xu Z, Shi P, Zhang P. Eagle syndrome: A rare neuropathic disorder affecting head and neck. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 10;103(19):e38128. doi: 10.1097/MD.00000000000038128.
38. Wolińska I, Jaźwiec P, Pawłowska M, Gać P, Poręba R, Poręba M. Eagle's Syndrome as a Cause of Discomfort and the Subjective Presence of a Foreign Body in the Throat. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 3;11(10):1832. doi: 10.3390/diagnostics11101832.
39. Regmi D, Baidhya R, Rajak A, Shrestha S, Bista M. Trans-oral Extra Tonsillar Approach of Styloidectomy for Treatment of Eagle's Syndrome among Operated Cases of the Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery at a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021 Aug 12;59(240):738-740. doi: 10.31729/jnma.6756.

40. Kapoor S, Gupta A, Satya S, Saidha PK, Saini U, Singh A. Role of the Surgical Approach in the Treatment of Eagle Syndrome. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2024 Mar 15;28(3):e400-e406. doi: 10.1055/s-0043-1776717.
41. Elimairi I, Baur DA, Altay MA, Quereshy FA, Minisandram A. Eagle's Syndrome. *Head Neck Pathol*. 2015 Dec;9(4):492-5. doi: 10.1007/s12105-014-0599-4. Epub 2014 Dec 24.
42. Langstaff LE, Abed T, Philpott J. Massively enlarged styloid process presenting as a submandibular mass. *BMJ Case Rep*. 2012 Oct 26;2012:bcr-2012-007392. doi: 10.1136/bcr-2012-007392.

INNOWACJA W LECZENIU WYSIĘKOWEGO ZWYRODNINIENIA PLAMKI ŻÓŁTEJ ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM- FARYCYMAB (VABYSMO)

Magdalena Kowal, Aleksandra Kryczka, Natalia Kryus

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

Abstrakt: Zwyródnienie plamki związane z wiekiem (AMD) stanowi główną przyczynę pogorszenia ostrości wzroku u pacjentów powyżej 50 roku życia. Najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju AMD to zaawansowany wiek, palenie tytoniu oraz czynniki genetyczne. Obecne schematy terapeutyczne zalecają stosowanie antyoksydantów, terapii fotodynamicznej (PTD) oraz iniekcji do ciała szklistego preparatów z grupy blokerów VEGF. Preparaty anti-VEGF stanowią najskuteczniejszą metodę leczenia. Jednym z najnowszych leków jest farycymab (Vabysmo), który jako jedyny hamuje dwa odrębne szlaki neowaskularyzacji, neutralizując zarówno czynnik wzrostu śródbłonnka naczyńowego A (VEGF-A), jak i angiopoetynę 2 (Ang-2). Hamując wydzielanie Ang-2 zmniejsza jej pobudzające działanie do syntezy VEGF-A. Skutkuje to mniejszą angiogenezą, zmniejszeniem stanu zapalnego i ograniczenie wysięków powodujących liczne blizny w obrębie siatkówki, które są odpowiedzialne za utratę widzenia w miarę progresji choroby.

Słowa kluczowe: farycymab, neowaskularyzacja, terapia anti-VEGF, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem

Abstract: Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of visual acuity loss in patients over 50 years of age. The most important risk factors for AMD are advanced age, smoking, and genetic factors. Current treatment regimens recommend the use of antioxidants, photodynamic therapy (PTD), and intravitreal injections of VEGF blockers. Anti-VEGF drugs are the most effective treatment. One of the newest drugs is faricimab (Vabysmo), which is the only drug that inhibits two separate neovascularization pathways that neutralize both vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and angiopoietin 2 (Ang-2). By inhibiting the secretion of Ang-2, it reduces its stimulating effect on VEGF-A synthesis. This results in reduced angiogenesis, reduced inflammation, and reduced exudates that cause numerous scars in the retina, which are responsible for vision loss as the disease progresses.

Keywords: age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, faricimab, neovascularization

WSTĘP/WPROWADZENIE

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. *Age-related macular degeneration* - AMD) jest obecnie jedną z najczęstszych przyczyn nieodwracalnego i znacznego pogorszenia widzenia u osób powyżej 50 roku życia, które dotyka głównie osób z terenów krajów wysokorozwiniętych. Współczesne badania prognozują, że w 2040 roku zachorowalność będzie bliska 300 mln osób na całym świecie. Czynniki, które sprzyjają powiększaniu się liczby pacjentów, związane są z postępującym starzeniem się populacji i wydłużeniem średniego czasu życia człowieka [1, 2].

AMD jest wynikiem złożonych interakcji w obrębie gałki ocznej. Wraz ze wzrostem stężenia lipofuscyny, odkładane są coraz większe ilości druzów w siatkówce i rozwija się stan zapalny, który może prowadzić do rozpoczęcia neowaskularyzacji naczyńiówkowej (ang. *Choroidal neovascularization* - CNV). Głównym mechanizmem rozwoju nieuregulowanej angiogenezy w obrębie naczyńiówki jest zakłócenie interakcji pomiędzy wydzielanymi przez śródbłonek naczyńiowy stymulatorami i inhibitorami, któremu sprzyja miejscowe zapalenie i często pojawiające się niedokrwienie. Powyższe czynniki mogą doprowadzić do utraty stanu równowagi pomiędzy proangiogennym czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyńiowego (ang. *Vascular endothelial growth factor* - VEGF), a antyangiogennym czynnikiem pochodzącym z nabłonka barwnikowego (ang. *Pigment epithelium-derived factor* - PEDF) [1, 2].

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU

Najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju AMD jest wiek. Odgrywa on istotną rolę w zmianach związanych z metabolizmem w obrębie siatkówki. Bardzo wysoka aktywność plamki żółtej powoduje duże zapotrzebowanie nabłonka barwnikowego na energię, która niezbędna jest do rozkładu i usuwania produktów przemiany materii. Najczęściej po 50 roku życia dochodzi do osłabienia poprawnej funkcji transportowej siatkówki w wyniku spadku przepuszczalności naczyń krwionośnych gałki ocznej, przez co do komórek dostarczana jest zbyt mała ilość tlenu i składników odżywczych, a substancje zbędne zaczynają się kumulować, powodując problemy z ostrością widzenia [3,4].

Bardzo istotny wpływ na organizm wywołują substancje szkodliwe, takie jak alkohol, wyroby tytoniowe czy narkotyki. Jednym z czynników przyspieszających proces powstawania AMD jest palenie wyrobów tytoniowych. Badania

potwierdzają, że u osób palących szanse na wystąpienie AMD są istotnie wyższe w porównaniu do osób niepalących. Co jest bardzo istotne - w grupie zwiększonego ryzyka rozwinięcia się choroby znajdują się również palacze bierni oraz osoby, które rzuciły nałóg. Dym papierosowy i zawarte w nim szkodliwe związki mają negatywny wpływ na delikatną równowagę środowiskową oka. Zmiany pojawiają się powoli, substancje dostające się do siatkówki wywołują stres oksydacyjny, stan zapalny, a nawet syntezę patologicznych związków, co prowadzi do powstawania lub progresji już istniejącego AMD. Dodatkowo potęgują one zaburzenia przepuszczalności naczyń, co przyspiesza postęp schorzenia [3,5].

Na patogenezę AMD bardzo silny wpływ miały również czynniki genetyczne. Zapewne nie zbadano jeszcze wszystkich zmian w obrębie chromosomów, którym można by przypisać zwiększone predyspozycje do rozwoju choroby. Obecnie około 103 genów lub loci zostało zidentyfikowanych jako związane z AMD. W 2005 roku udowodniono, że allel 402H *CFH* jest kluczowy, ponieważ odpowiada za hamowanie transportu lipidów oksydacyjnych poza siatkówkę, powodując wzrost aktywności układu dopełniacza, co wywołuje obszerny stan zapalny, rozrost naczyń krwionośnych, z których wydobywają się wysięki uszkadzające siatkówkę. Wszystkie te patologie istotnie zwiększają ryzyko powstania choroby [6,7,8].

Udowodniono, że obecność niektórych chorób przewlekłych skutkuje również większym ryzykiem rozwinięcia się AMD u pacjenta. Spośród najczęściej spotykanych schorzeń u osób dotkniętych uszkodzeniem płamki żółtej wyróżniamy: nadciśnienie tętnicze, miażdżycę, retinopatię cukrzycową i zbyt wysokie stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *High-density lipoprotein* - HDL). Wszystkie te choroby wywołują osłabiony transport krwi-siatkówka oraz patologiczne zmiany w obrębie naczyń gałki ocznej, co może prowadzić do wzrostu wydzielania czynników neowaskularyzacyjnych, uszkodzeń siatkówki i rozwinięcia się AMD [6, 9,10,11,12].

DIAGNOSTYKA

Wczesne stadium AMD często przebiega bezobjawowo, pomimo zmian zachodzących w obrębie siatkówki oka. W wyniku braku wczesnego rozpoznania dochodzi do dużego ryzyka progresji choroby. U pacjenta mogą zacząć pojawiać się defekty centralnego pola widzenia i zniekształcenia obrazów (m.in. linii prostych). W diagnostyce choroby wykorzystuje się takie badania jak obrazowanie dna oka czy angiogenezę fluoresceinową (ang. *Fluorescent angiogenesis* - FA),

ale największą popularnością cieszy się optyczna koherentna tomografia dna oka (ang. *Optical coherence tomography* - OCT), stosowana w celu jak najwcześniejszego wykrycia pojawiających się w oku zmian w warstwach nerwowej, strukturalnej i naczyniowej siatkówki.

OCT jest nieinwazyjnym badaniem polegającym na obrazowaniu budowy histologicznej warstw siatkówki. Dostarcza informacji o patologicznych zmianach, jakie zaszły. Wykorzystuje wiązkę światła czerwonego, którego odbicie od struktur oka daje rekonstrukcje wyglądu tkanek. Używa się jej do identyfikacji AMD z powodu szybkiego działania i dużej dokładności wyników. Jednym z najnowszych badań stosowanych z wyboru jest tomografia koherentna w domenie widmowej (ang. *Spectral domain OCT*, SD-OCT), która pozwala na bardzo dokładne obrazowanie wszystkich warstw siatkówki w obrębie plamki żółtej i wykrycie wczesnego stadium choroby [6, 13, 14, 15, 16].

PATOFIZJOLOGIA I KLASYFIKACJA AMD

Podstawowymi zmianami, które zachodzą w obrębie gałki ocznej pacjenta są pojawiające się druzy - odkładające się zewnątrzkomórkowe żółto-białe zbiory lipidów, glikoprotein i szczątków komórkowych, które nie zostają przetransportowane do krwi. Najczęściej znajdują się w obrębie błony Brucha i pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki, a w zależności od swojej wielkości różnie wpływają na procesy widzenia i determinują stadium choroby [17, 18].

AMD jest w dużej mierze procesem zapalnym, w którym bierze udział układ dopełniacza, makrofagi oraz komórki mikrogleju. Komórki odpornościowe pojawiają się w obrębie siatkówki w wyniku wydzielania cytokin prozapalnych przy gromadzeniu się coraz większej ilości druz. Ich nadreaktywność prowadzi do uszkodzeń autoimmunologicznych tkanek oka i zaburzeń metabolicznych siatkówki, co może potęgować progresję choroby, degenerację fotoreceptorów i sąsiadujących tkanek [18, 19].

Wszystkie te czynniki prowadzą do wzrostu wydzielania różnych związków aktywnych przez śródbłonek naczyniowy. W zależności od tego, jakie substancje zwiększają swoje stężenie, choroba progresuje do różnych stadiów. Wyróżniamy wśród nich trzy podstawowe: stadium wczesne, stadium pośrednie i stadium późne. Dodatkowo stadium późne dzielimy na typ suchy (inaczej nazywany zanikowym) oraz mokry (określany też jako wysiękowy, czy neowaskularyzacyjny). Każde z nich charakteryzuje się innymi zmianami w obrębie oka i prowadzi do poważnych zaburzeń funkcjonalności, a także jakości życia pacjenta [20, 21, 22].

Wczesne AMD

Wczesne AMD często przebiega w formie bezobjawowej i może zostać wykryte przypadkowo podczas rutynowego badania okulistycznego. Charakterystycznym obrazem klinicznym tego stadium są obecne małe lub średnie druzy (o wielkości mieszczącej się w zakresie od 63 do 125 μm) lokalizujące się w obrębie siatkówki, które nie zakłócają ostrości widzenia. U pacjenta nie zaobserwujemy żadnych zmian pigmentacyjnych w oku [20, 23, 24].



Rycina 1. Druzy obecne we wczesnym stadium AMD niewywołujące zmian w polu widzenia pacjenta [20]

Pośrednie AMD

Pacjent może zgłosić się do specjalisty z lekko zamglonym obrazem, niedowidzeniem w słabym oświetleniu czy problemami z czytaniem małego druku. W oku obecne są druzy duże (o wielkości większej niż 125 μm) lub średnie, mogą również pojawić się zmiany pigmentacyjne - są to grudki pigmentu uwolnione w wyniku rozpadu komórek nabłonka barwnikowego w trakcie toczącego się procesu zapalnego [25].



Rycina 2. Druzy i niewielkie zmiany pigmentacyjne obecne w pośrednim stadium AMD powodujące u pacjenta drobne zmiany w ostrości widzenia [20]

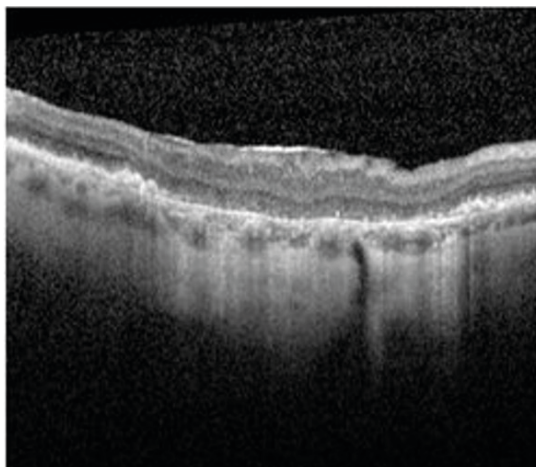
Późne AMD

Zgodnie z klasyfikacją epidemiologiczną późną postać AMD możemy podzielić na dwa typy: suchy i mokry. Różnią się one zmianami, które zachodzą w obrębie siatkówki oraz przebiegiem choroby [20, 21].

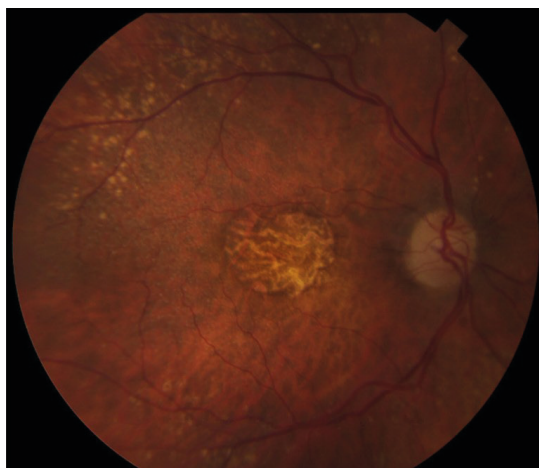
Typ suchy

Typ suchy AMD, inaczej nazywany zanikowym, jest obecnie najczęstszym stadium choroby występującym u pacjentów. W obrębie nabłonka barwnikowego siatkówki i w warstwie fotoreceptorów pojawia się obszerny zanik geograficzny - obszar komórek, które uległy degradacji przez niedostateczny transport substancji odżywczych ze zmniejszonej ilości naczyń włosowatych siatkówki. Dodatkowo obecne są duże druzy zbierające się w postaci zbitych plamek. Cały proces prowadzi do trwałej utraty widzenia centralnego [26, 27, 28].

Istotną informacją jest to, że typ suchy AMD może przekształcić się w typ mokry w wyniku wytworzenia nowych naczyń krwionośnych - działanie ma na celu lepsze zaopatrzenia komórek siatkówki w tlen i składniki odżywcze [28, 29].



Rycina 3. Fragment siatkówki zobrazowany w badaniu OCT w suchym AMD [31]

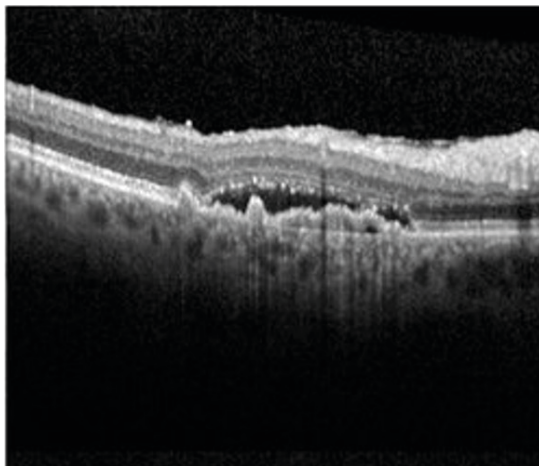


Rycina 4. Centralny zanik geograficzny siatkówki z druzami poza obszarem plamki w suchym AMD skutkujące zanikiem widzenia centralnego u pacjenta [20]

Typ mokry

Typu mokrego AMD możemy określić również jako wysiękowy lub neo-waskularyzacyjny. Jest on rzadziej spotykany od typu suchego, jednak cechuje się szybszą utratą centralnego pola widzenia u chorych. Swoją nazwę zawdzięcza szerokiej angiogenezie spowodowanej nieprawidłową ekspresją czynnika VEGF lub angiopoetyny 2 (ang. *Angiopoetin 2* - Ang-2), odpowiedzialnych za tworzenie nowych naczyń krwionośnych, które cechują się znacznie podwyższoną

przepuszczalnością. Skutkiem tego w obrębie siatkówki dochodzi do dużej liczny wysięków, krwotoków oraz włóknienia podsiatkówkowego w okolicy dołka środkowego, które powodują pokrycie siatkówki bliznami i bardzo szybko pogarszającym się widzeniem u pacjenta [1, 27, 29, 30].



Rycina 5. Fragment siatkówki z jej zaburzoną architekturą i obecnym płynem podsiatkówkowym zobrazony w badaniu OCT w mokrym AMD [31]



Rycina 6. Włóknienie plamki i tworzące się blizny z powodu neowaskularyzacji siatkówki w mokrym AMD [20]

LECZENIE AMD

Głównym celem leczenia u pacjentów jest poprawa wzroku lub zahamowanie progresji choroby. Algorytmy postępowania w przypadku suchego i mokrego

AMD znacznie się od siebie różni z powodu innego mechanizmu powstawania i przebiegu [1, 32].

Obecnie nie posiadamy skutecznego sposobu na leczenie zanikowej postaci AMD, chociaż ciągle przeprowadzane są badania w poszukiwaniu nowych terapii. Do tej pory wykazano, że istotną rolę w leczeniu odgrywają inhibitory szlaku dopełniacza, modulatory cyklu wzrokowego, terapia antyoksydacyjna, a także próby leczenia chirurgicznego i terapie komórkami macierzystymi. Największe efekty do tej pory dała pierwsza metoda - zastosowanie inhibitorów szlaku dopełniacza, którym udało się zmniejszyć szybkość postępowania zaniku geograficznego w obrębie siatkówki. Niestety leczenie nie poprawiło ostrości wzroku u pacjentów, a same badania nie doszły jeszcze do fazy końcowej. Główne postępowanie u pacjentów z suchą postacią AMD koncentruje się więc na obserwacji klinicznej, rutynowej diagnostyce i ocenie progresji choroby [32, 33].

Zdecydowanie większy sukces odniesiono w leczeniu wysiękowego AMD. Pomimo że żadna z terapii nie może się pochwalić pełnym wyleczeniem choroby, to udało się skutecznie zahamować jej progresję, a nawet poprawić ostrość widzenia pacjentów. Do najpopularniejszych metod leczenia farmakologicznego należą stosowanie inhibitorów VEGF, terapia genowa i terapia fotodynamiczna (ang. *Photodynamic therapy* - PTD). W niektórych przypadkach zastosowanie znajduje też leczenie chirurgiczne [34, 35, 36].

Stosowanie antyoksydantów

We wszystkich tkankach w wyniku metabolizmu powstaje wiele reaktywnych form tlenu (Reactive oxygen species - ROS), które fizjologiczne są neutralizowane przez układ przeciwutleniaczy. Kiedy w obrębie siatkówki dochodzi do stanu zapalnego, produkcja ROS wzrasta, co generuje stres oksydacyjny i może skutkować silną progresją choroby przez uszkodzanie fotoreceptorów. Aby uzupełnić brakujące ilości antyoksydantów, zaleca się ich suplementację. Stosowanie zaleca się zarówno podczas leczenia farmakologicznego, jak i jako formę profilaktyki AMD [37, 38].

Korzyści przynosi zastosowanie w diecie produktów zawierających substancje o właściwości przeciwutleniaczy. Najczęściej zalecane się spożywanie dużych ilości cynku (mięso, ryby, owoce morza, jaja i produkty mleczne), resweratrolu (winogrona, jagody, porzeczki, maliny), karotenoidów (marchew, pomidory, papryka, jarmuż, szpinak), kwasów omega-3 (ryby, oleje roślinne, orzechy) oraz witaminy E (oliwa z oliwek, olej rzepakowy, migdały, orzechy laskowe). Badania

wykazały, że ich regularne dostarczanie do organizmu korzystnie zapobiegają lub zmniejszają postęp AMD [39, 40].

Terapia fotodynamiczna

PTD była terapią stosowaną, zanim do leczenia zostały włączone inhibitory VEGF. Jej głównym celem jest zahamowanie neowaskularyzacji poprzez zniszczenie nowych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych światłem laserowym oraz lekiem światłoczułym (np. werteporfiną) w obrębie siatkówki. Cały zabieg nie wpływa na funkcję komórek nerwowych i nabłonka barwnikowego, a co za tym idzie, nie pogarsza widzenia pacjenta, ani nie powoduje żadnych ubytków w polu widzenia. Niestety do wad tej terapii zaliczamy jej wysoką cenę, często odnotowywane nawroty choroby, pojawiające się reakcje nadwrażliwości na światło, a czasem nawet zmiany martwicze i apoptozę w obrębie komórek rogówki oka. Metoda ta była bardzo popularna na początku XXI wieku, gdyż skutecznie hamowała utratę wzroku i zapobiegała pojawianiu się licznych mroczków w polu widzenia. Obecnie jest traktowana głównie jako terapia poprzedzająca lub uzupełniająca leczenie lekami anty-VEGF [41, 42].

Terapia anty-VEGF

Czynniki z rodziny VEGF to glikoproteiny szeroko rozpowszechnione w wątrobie, mózgu, nerkach oraz w innych tkankach i narządach w organizmie człowieka. W gałce ocznej dominuje typ VEGF-A, który jest odpowiedzialny za utrzymanie integralności naczyń krwionośnych, ale przy zbyt dużym stężeniu może prowadzić do ich nadmiernej i nieprawidłowej proliferacji. Do jego najważniejszych zadań należą: promowanie mitozy komórek śródbłonka, zwiększenie przepuszczalności śródbłonka naczyńniowego (co prowadzi do kumulacji krwinek białych poza naczyniami, koagulacji fibryny i tworzenia tymczasowej macierzy do angiogenezy) oraz hamowanie apoptozy komórek nerwowych i ochrona warstwy nerwowej siatkówki [41, 43].

VEGF-A we wczesnym stadium wysiękowego AMD ma duże stężenie zarówno w nabłonku barwnikowym siatkówki, jak i w zewnętrznej warstwie jądrowej plamki. Wraz z progresją choroby mikrokążenie naczyńniówki zostaje często upośledzone, czego wynikiem jest niedotlenienie tkanek oka. W takiej sytuacji czynnik jest nadmiernie wydzielany i wiążąc się z receptorami czynnika wzrostu śródbłonka naczyńniowego (ang. *Vascular endothelial growth factor receptor 1* -

VEGFR1) pobudza tworzenie nowych naczyń krwionośnych, aby uzupełnić braki tlenu i składników odżywczych. Dochodzi do nadmiernej i patologicznej neowaskularyzacji pomiędzy nabłonkiem barwnikowym a warstwą fotoreceptorów. Może to skutkować wysiękami, zbieraniem się płynu i obrzękami siatkówki, co w konsekwencji prowadzi do zwłóknień i nieodwracalnego uszkodzenia fotoreceptorów, czyli trwałego utraty widzenia [41, 43, 44].

Złotym standardem leczenia wysiękowego AMD są preparaty anty-VEGF, podawane poprzez iniekcje doszklistkowe, mające na celu obniżenie stężenia VEGF-A w gałce ocznej. Obecnie stosowane leki możemy podzielić na blokujące wiązanie się czynnika VEGF z receptorem VEGFR1, leki blokujące kinazy biorące udział w transdukcji sygnału pomiędzy czynnikiem a receptorem oraz leki hamujące ekspresję genu dla VEGF. Wszystkie preparaty podawane są bezpośrednio do gałki ocznej w określonych odstępach czasowych. W zależności którego preparatu użyjemy, czas pomiędzy kolejnymi dawkami może być różny. Obecnie w Polsce podajemy głównie cztery preparaty: ranibizumab (Lucentis) - stosowany od 2007 roku, lek wykazujący zdolność wychwytu VEGF-A; aflibercept (Eylea) - stosowany od 2013 roku, ma za zadanie blokować działanie VEGF-A; brolucizumab (Beovu) - stosowany od 2020 roku, blokujący działanie izoform VEGF-A oraz najnowszy - farycymab (Vabysmo) - stosowany od 2022 roku, hamujący obydwa szlaki neowaskularyzacji, gdyż neutralizuje zarówno VEGF-A i angiopoetynę 2 [41, 44-49].

Terapia genowa

Oko przez swój niewielki rozmiar, dużą kompartmentację i uprzywilejowanie immunologiczne, ma bardzo dobre predyspozycje do terapii genowej. Wiele nieinwazyjnych metod obrazowania pozwala również na częstą kontrolę postępów i bezpieczeństwa leczenia [34, 50].

Obecnie najwięcej wektorów wirusowych stosowanych w terapii genowej należy do rodziny skojarzonej z adenowirusami (ang. *Adeno-associated virus*, AVV). Badania dążą do wprowadzenia za pomocą wektora takiego DNA, które stymulowały oko do ciągłej produkcji antagonistów VEGF, co pozwoliłoby na odejście od bardzo częstych iniekcji doszklistkowych. Rozważane są różne drogi podania transgenu: podanie nadnaczyniówkowe (szeroka transdukcja do komórek siatkówki, niska ekspozycja na ciało szkliste), podsiatkówkowe (niskie ryzyko stanu zapalnego i reakcji immunologicznej) i doszklistkowe (wąska transdukcja

do komórek siatkówki, wysoka ekspozycja na ciało szkliste oraz duże ryzyko reakcji zapalnej lub immunologicznej) [51, 52].

Przeprowadzonej do tej pory próby terapii genowej na naczelnym odniosły sukces - podane transgeny istotnie wywołały produkcję antagonistów VEGF, a samo wstrzyknięcie zahamowało proces neowaskularyzacji. W populacji leczzonej wcześniej inhibitorami VEGF udało się zmniejszyć częstotliwość iniekcji, jednak pojawiły się u niektórych poważne skutki uboczne, takie jak zaćma, czy odwarstwienie siatkówki. W związku z tym terapie genowe dalej pozostają w fazie testów, a w Polsce pozostaje się przy dwóch poprzednich metodach leczenia [51, 53, 54].

FARACYMAB - NAJNOWSZY LEK ANTY-VEGF

Farycymab jest bispecyficznym przeciwciałem klasy IgG1, które działa poprzez jednoczesne wiązanie i hamowanie czynnika VEGF-A oraz Ang-2. W warunkach fizjologicznych stężenie Ang-2 utrzymuje się na niskim poziomie. Podczas niedotlenienia i niskiego poziomu glukozy działa ona jak cytokina prozapalna - jej poziom podnosi się w obrębie siatkówki oka, co powoduje wzrost wrażliwości komórek śródbłoka na działanie VEGF. Skutkuje to zwiększeniem przepuszczalności naczyń i szybkim postępem neowaskularyzacji [55, 56, 57, 58].

Jednoczesne hamowanie obu składowych odpowiedzialnych za tworzenie mokrego AMD dało o wiele większą skuteczność niż monoterapie. Badania wykazały, że preparat Vabysmo zawierający Farycymab (dostępny od 2022 roku) skutecznie zmniejszył liczbę podsiatkówkowych komórek zapalnych, stabilizował naczynia i zahamował procesy apoptozy, co spowodowało brak progresji neowaskularyzacji. Zredukował również wysięki w okolicy dołka środkowego i powstawanie blizn. Poprawiona została ostrość widzenia u pacjentów nawet w przypadkach oporności na inne leki anti-VEGF [58, 59, 60].

Dodatkowym plusem nowego leku jest zmniejszenie częstości iniekcji doszkliskowych - kolejne dawki podawane są co 14 lub 16 tygodni. Wizyty są zdecydowanie rzadsze niż w przypadku monoterapii, gdzie iniekcji należy dokonywać co 2/3 miesiące lub częściej [61, 62].

Po zastosowaniu Vabysmo nie odnotowano działań niepożądanych u pacjentów, a w szczególności nie doszło również do zapalenia naczyń ani zmian okluzyjnych siatkówki, które czasem występują przy innych lekach wykorzystywanych w leczeniu wysiękowej postaci AMD [63, 64].

WNIOSKI

Leczenie AMD jest w obecnych czasach ciągle w fazie rozwoju. Stosujemy różne strategie, w zależności jaka jest patofizjologia schorzenia. Najczęstszą przyczyną jego powstawania jest wiek - pacjenci powyżej 50 roku życia są w grupie wysokiego ryzyka rozwoju choroby. Dodatkowo predyspozycje genetyczne i używki (takie jak papierosy) mogą być przyczyną powstania poważnych zmian w obrębie siatkówki i postępującej utraty widzenia.

Diagnostyką choroby najczęściej zajmuje się OCT, dzięki której możemy szybko wykryć schorzenie i wyróżnić jego trzy stadia: wczesne, pośrednie oraz późne, które dodatkowo dzieli się na typ suchy (zanikowy) i mokry (wysiękowy).

Najczęstszymi zmianami spotykanymi w AMD są wykrywane liczne druzy gromadzące się w warstwach gałki ocznej i powoduje jej uszkodzenie. Im większych są one rozmiarów, tym więcej problemów mogą stwarzać. Połączenie ich ze zbyt małym dotlenieniem i niedożywieniem siatkówki może prowadzić do wydzielania czynników VEGF i Ang-2, które w postaci wysiękowej choroby inicjują proliferację śródbłonna naczyniowego i neowaskularyzację w oku. Prowadzi to do powstawania licznych blizn w okolicy dołka środkowego i utratę ostrości wzroku, a w najgorszym przypadku do jego całkowitej utraty.

Stosujemy różne techniki podczas leczenia AMD. Do tej pory nie znaleziono skutecznej metody leczenia stadium zanikowego, a głównym zaleceniem lekarzy jest stosowanie diety bogatej w antyoksydanty. Duży sukces odniesiono natomiast w terapii stadium wysiękowej choroby, możemy wdrażać leczenie fotodynamiczne, terapię genową lub preparaty hamujące działanie czynnika VEGF - obecnie najczęściej wybierane. Dzięki lekom z tej grupy mamy szansę na zatrzymanie procesu neowaskularyzacji naczyń w obrębie siatkówki, zapobiec licznym krwotokom i zatrzymać utratę wzroku.

Jednym z najnowszych leków stosowanych w leczeniu AMD od 2022 roku jest preparat Vabysmo, zawierający przeciwciało Farycymab, które hamuje zarówno czynnik VEGF-A, jak i Ang-2, co skutecznie zatrzymuje procesy patologiczne w obrębie siatkówki. Lek cechuje się większą skutecznością terapii w porównaniu do poprzednich preparatów i wymaga mniejszej częstości iniekcji doszkliskowych, co podnosi komfort pacjenta i ułatwia leczenie. Obecnie dalej trwają badania nad nowymi środkami leczniczymi, jednak ten wydaje się rokować najlepiej.

REFERENCJE

1. Misiuk-Hojło M, Bakunowicz-Łazarczyk A, Dobrowolski D, et al. Position Statement of the Polish Society of Ophthalmology establishing standards for the management of patients with exudative age-related macular degeneration. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*. 2023;125(4):181-189. doi:10.5114/ko.2023.134018.
2. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*. 2006;58(3):353-363.
3. Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(29-30):513-520. doi:10.3238/arztebl.2020.0513.
4. Curcio CA. Antecedents of soft drusen, the specific deposits of age-related macular degeneration, in the biology of human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59 doi: 10.1167/iops.18-24883. AMD182-94.
5. Kulkarni A, Banait S. Through the smoke: an in-depth review on cigarette smoking and its impact on ocular health. *Cureus*. 2023;15(10):e47779. doi:10.7759/cureus.47779
6. Yanhui Deng, Lifeng Qiao, Mingyan Du, Chao Qu, Ling Wan, Jie Li, Lulin Huang, Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy, *Genes & Diseases*, Volume 9, Issue 1, 2022, Pages 62-79, ISSN 2352-3042.
7. L.G. Fritsche, R.N. Fariss, D. Stambolian, G.R. Abecasis, C.A. Curcio, A. Swaroop. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annu Rev Genom Hum Genet*, 15 (2014), pp. 151-171
8. J.L. Haines, M.A. MHauser, S. Schmidt, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration, *Science*, 308 (5720) (2005), pp. 419-421
9. N. Rastogi, R.T. Smith, Association of age-related macular degeneration and reticular macular disease with cardiovascular disease. *Surv Ophthalmol*, 61 (4) (2016), pp. 422-433
10. T. Fischer, The age-related macular degeneration as a vascular disease/part of systemic vasculopathy: contributions to its pathogenesis

11. F. Choudhury, R. Varma, R. McKean-Cowdin, R. Klein, S.P. Azen, Risk factors for four-year incidence and progression of age-related macular degeneration: the los angeles latino eye study. *Am J Ophthalmol*, 152 (3) (2011), pp. 385-395
12. S. Srinivasan, G. Swaminathan, V. Kulothungan, S. Ganesan, T. Sharma, R. Raman Age-related macular degeneration in a South Indian population, with and without diabetes. *Eye (Lond).*, 31 (8) (2017), pp. 1176-1183
13. Regatieri CV, Branchini L, Duker JS. The Role of Spectral-Domain OCT in the Diagnosis and Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2011;42(4):S56-S66. doi:10.3928/15428877-20110627-0
14. N.K. Cassels, J.M. Wild, T.H. Margrain, V. Chong, J.H. Acton, The use of microperimetry in assessing visual function in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 63 (1) (2018), pp. 40-55
15. U. Schmidt-Erfurth, S. Klimesch, S.M. Waldstein, H. Bogunovic, A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye*, 31 (1) (2017), pp. 26-44
16. Psomadakis CE, Marghoob N, Bleicher B, Markowitz O. Optical coherence tomography. *Clin Dermatol*. 2021;39(4):624-634. doi:10.1016/j.clindermatol.2021.03.008.
17. Age-Related Macular Degeneration, Thomas, Catherine J. et al. *Medical Clinics*, Volume 105, Issue 3, 473 - 491
18. Roque AB, da Silva Borges GF, Abe RY, de Souza OF, Machado MC, Ferreira T, et al. The effects of age-related macular degeneration on quality of life in a Brazilian population. *Int J Retin Vitre*. 2021;7:20
19. Nazari H, Zhang L, Zhu D, et al. Stem cell based therapies for age-related macular degeneration: the promises and the challenges. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:1-39.
20. Trinh, M., Kalloniatis, M., Khuu, S.K. et al. Retinal sensitivity changes in early/intermediate AMD: a systematic review and meta-analysis of visual field testing under mesopic and scotopic lighting. *Eye* 38, 1827-1835 (2024)

21. Wylęgała E, Teper S, Piłat J. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem. Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2011. ISBN: 9788361257493.
22. Kai Lyn Goh, Fred K. Chen, Chandrakumar Balaratnasingam, Carla J. Abbott, Lauren A.B. Hodgson, Robyn H. Guymer, Zhichao Wu, Cuticular Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Association with Progression and Impact on Visual Sensitivity, *Ophthalmology*, Volume 129, Issue 6, 2022, Pages 653-660, ISSN 0161-6420,
23. Frederick L. Ferris, C.P. Wilkinson, Alan Bird, Usha Chakravarthy, Emily Chew, Karl Csaky, SriniVas R. Sadda, Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration, *Ophthalmology*, Volume 120, Issue 4, 2013, Pages 844-851
24. Salehi MA, Mohammadi S, Gouravani M, Rezaghali F, Arevalo JF. Retinal and choroidal changes in AMD: a systematic review and meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Surv Ophthalmol.* 2023;68(1):54-66.
25. Flores R, Carneiro Â, Tenreiro S, Seabra MC. Retinal Progression Biomarkers of Early and Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Life.* 2022; 12(1):36.
26. Fleckenstein, M.; Schmitz-Valckenberg, S.; Chakravarthy, U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA* 2024, 331, 147–157
27. Marchesi N, Capiერი M, Pascale A, Barbieri A. Different Therapeutic Approaches for Dry and Wet AMD. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024; 25(23):13053.
28. Jin ZB, Gao ML, Deng WL, et al. Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. *Prog Retin Eye Res.* 2019;69:38–56.
29. Brown, E.E.; DeWeerd, A.J.; Ildefonso, C.J.; Lewin, A.S.; Ash, J.D. Mitochondrial Oxidative Stress in the Retinal Pigment Epithelium (RPE) Led to Metabolic Dysfunction in Both the RPE and Retinal Photoreceptors. *Redox Biol.* 2019, 24, 101201.
30. Abhinand, C.S.; Raju, R.; Soumya, S.J.; Arya, P.S.; Sudhakaran, P.R. VEGF-A/VEGFR2 Signaling Network in Endothelial Cells Relevant to Angiogenesis. *J. Cell Commun. Signal* 2016, 10, 347–354.

31. Wang, Yiyang & Ma, Xufan & Weddell, Rob & Okemgbo, Abum & Rein, David & Fawzi, Amani & Furst, Jacob & Raicu, Daniela. (2020). Detecting age-related macular degeneration (AMD) biomarker images using MFCC and texture features. 150. 10.1117/12.2551163.
32. Patel PN, Patel PA, Land MR, Bakerkhatib-Taha I, Ahmed H, Sheth V. Targeting the Complement Cascade for Treatment of Dry Age-Related Macular Degeneration. *Biomedicines*. 2022; 10(8):1884.
33. Girgis S, Lee LR. Treatment of dry age-related macular degeneration: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2023; 51(8): 835-852. doi:10.1111/ceo.14294
34. Blasiak J, Pawlowska E, Ciupińska J, Derwich M, Szczepanska J, Kaarniranta K. A New Generation of Gene Therapies as the Future of Wet AMD Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(4):2386.
35. Oncel, D.; Oncel, D.; Mishra, K.; Oncel, M.; Arevalo, J.F. Current Management of Subretinal Hemorrhage in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2023, 246, 295–305.
36. Han, X.; Chen, Y.; Gordon, I.; Safi, S.; Lingham, G.; Evans, J.; Keel, S.; He, M. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*. 2023, 30, 213–220.
37. Wong K-H, Nam H-Y, Lew S-Y, Naidu M, David P, Kamalden TA, Hadie SNH, Lim L-W. Discovering the Potential of Natural Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Pharmaceutics*. 2022; 15(1):101. <https://doi.org/10.3390/ph15010101>
38. Kulbay M, Wu KY, Nirwal GK, Bélanger P, Tran SD. The Role of Reactive Oxygen Species in Age-Related Macular Degeneration: A Comprehensive Review of Antioxidant Therapies. *Biomedicines*. 2024; 12(7):1579. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071579>
39. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;(9):CD000254. doi:10.1002/14651858.CD000254.pub5. Accessed April 13, 2025.

40. Dziędział J, Kasarek K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Dietary Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration and Glaucoma. *Antioxidants*. 2021; 10(11):1743. <https://doi.org/10.3390/antiox10111743>
41. Song D, Liu P, Shang K, Ma YB. Application and mechanism of anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:943915. doi:10.3389/fbioe.2022.943915.
42. Swara M, Sarvepalli I, Kapoor I, Sarici K, Garg SJ, Hadziahmetovic M. Evaluating photodynamic therapy as an adjuvant treatment for neovascular AMD: a comprehensive meta-analysis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2025;100173. doi:10.1016/j.apjo.2025.100173.
43. Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis. *J Cell Biochem*. 2022; 123: 1938-1965. doi:10.1002/jcb.30344
44. Sharma D, Zachary I, Jia H. Mechanisms of acquired resistance to anti-VEGF therapy for neovascular eye diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(5):28. doi:10.1167/iovs.64.5.28.
45. Maggio E, Deiro AP, Mete M i wsp. Intravitreal recombinant tissue plasminogen activator and sulphur hexafluoride gas for submacular hemorrhage displacement in age-related macular degeneration: looking behind the blood. *Ophthalmologica* 2020; 243: 224-235
46. Ranibizumab [characteristics of medicinal product]
47. Aflibercept [characteristics of medicinal product]
48. Brolucizumab [characteristics of medicinal product]
49. Farycimab [characteristics of medicinal product]
50. Choi, E.H.; Suh, S.; Sears, A.E.; Hołubowicz, R.; Kedhar, S.R.; Browne, A.W.; Palczewski, K. Genome editing in the treatment of ocular diseases. *Exp. Mol. Med*. 2023, 55, 1678–1690
51. Naftali Ben Haim, L.; Moisseiev, E. Drug Delivery via the Suprachoroidal Space for the Treatment of Retinal Diseases. *Pharmaceutics* 2021, 13, 967
52. Wu, K.Y.; Fujioka, J.K.; Gholamian, T.; Zaharia, M.; Tran, S.D. Suprachoroidal Injection: A Novel Approach for Targeted Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2023, 16, 1241.

53. Gelfman, C.M.; Grishanin, R.; Bender, K.O.; Nguyen, A.; Greengard, J.; Sharma, P.; Nieves, J.; Kiss, S.; Gasmi, M. Comprehensive Preclinical Assessment of ADVM-022, an Intravitreal Anti-VEGF Gene Therapy for the Treatment of Neovascular AMD and Diabetic Macular Edema. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2021, 37, 181–190.
54. Kiss, S.; Oresic Bender, K.; Grishanin, R.N.; Hanna, K.M.; Nieves, J.D.; Sharma, P.; Nguyen, A.T.; Rosario, R.J.; Greengard, J.S.; Gelfman, C.M.; et al. Long-Term Safety Evaluation of Continuous Intraocular Delivery of Aflibercept by the Intravitreal Gene Therapy Candidate ADVM-022 in Nonhuman Primates. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2021, 10, 34.
55. Heier JS, Singh RP, Wyckoff CC, et al. Angiopoietin/tye-2 pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina.* 2021;41(1):1–19.
56. Ferro Desideri L, Traverso CE, Nicolò M, Munk MR. Faricimab in the treatment of diabetic macular edema and neovascular age-related macular degeneration. *Pharmaceutics.* 2023;15(5):1413.
57. Oshima Y, Deering T, Oshima S, et al. Angiopoietin-2 enhances retinal vessel sensitivity to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol* 2004;199:412–417
58. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med.* 2019;11:e10666.
59. Foxton RH, Uhles S, Grüner S, Revelant F, Ullmer C. Efficacy of simultaneous VEGF-A/ANG-2 neutralization in suppressing spontaneous choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med.* 2019;11:e 10204.
60. Leung EH, Oh DJ, Alderson SE, et al. Early real-world experience with faricimab in treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2023;17:1287–1293.
61. Khanani AM, Aziz AA, Khan H, et al. Real-world efficacy and safety of faricimab in neovascular age-related macular degeneration: 6-month outcomes from the TRUCKEE study. *Eye (Lond).* 2023;37:3574–3581.

62. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomized, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022;399:729–740.
63. Saima Y, Yokota H, Kushiyaama A, et al. Effects of switching from intravitreal injection of aflibercept to faricimab on ocular blood flow in patients with diabetic macular edema. *Sci Rep*. 2024;14:13798. doi:10.1038/s41598-024-63435-8.
64. Nair AA, Finn AP, Sternberg P Jr. Spotlight on faricimab in the treatment of wet age-related macular degeneration: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:3395-3400. doi:10.2147/DDDT.S368963.

BEZELEKTRODOWY STYMULATOR SERCA – INNOWACJE, ZASTOSOWANIA KLINICZNE I PERSPEKTYWY ROZWOJU

Kamil Janczyk, Kinga Abrachamczyk, 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: Dziedzina stymulacji serca nieustannie rozwija się w celu zapewnienia pacjentom wymagającym terapii resynchronizującej serca jak najbardziej efektywnego i bezpiecznego leczenia. Rozpowszechnione wykorzystywanie do tego celu konwencjonalnych kardiostymulatorów, mimo ich udokumentowanej skuteczności terapeutycznej, wiąże się z pewnymi ograniczeniami i potencjalnymi niedoskonałościami. Szacuje się, że nawet u co ósmej osoby leczonej przy użyciu konwencjonalnego kardiostymulatora występują powikłania związane z elektrodami przeżylnymi i kieszonką podskórną. Postęp technologiczny w budowie urządzeń stymulujących serce pozwolił stworzyć bezelektrodowe stymulatory serca, które są na tyle małe, że mogą być wszczepiane bezpośrednio do jego wnętrza. Opracowanie tej innowacyjnej technologii pozwoliło przezwyciężyć niektóre z problemów wynikających ze stymulacji przeżylniej i zmniejszyć ryzyko powikłań, które towarzyszą implantacji urządzeń starszej generacji. Technologia ta może być stosowana zarówno jako uzupełnienie innych metod stymulacji serca, jak i samodzielnie, oferując skuteczną alternatywę dla dotychczasowych procedur. Celem tej pracy jest zwrócenie uwagi na liczne zalety wykorzystania bezelektrodowych stymulatorów serca, przytoczenie obecnego ryzyka ich stosowania oraz zwrócenie uwagi na ciągły rozwój prowadzący do ulepszania bezelektrodowych stymulatorów serca o nowe rozwiązania technologiczne.

Słowa kluczowe: Terapia resynchronizująca serca, bezelektrodowy stymulator serca, bezpieczeństwo, kardiostymulator przeżylny

Abstract: The field of cardiac stimulation is continually advancing to ensure that patients requiring cardiac resynchronization therapy receive the most effective and safe treatment possible. Although the widespread use of conventional pacemakers has well-documented therapeutic benefits, their employment is associated with certain limitations and potential shortcomings. It is estimated that complications related to intravenous leads and subcutaneous pockets occur in as many as one in every eight patients treated with a conventional pacemaker. Technological advancements in cardiac device construction have led to the development of leadless pacemakers, which are sufficiently small to be implanted directly within the heart. The creation of this innovative technology has overcome some of the problems associated with transvenous stimulation and reduced the risk of complications that accompany the implantation of older-generation devices. This technology can

be used both as a supplement to other cardiac stimulation methods and as a standalone solution, offering an effective alternative to established procedures. The aim of this study is to highlight the numerous advantages of employing leadless pacemakers, discuss the current risks associated with their use, and emphasize ongoing developments that continue to enhance leadless pacemaker technology with new technological solutions.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, leadless pacemaker, safety, transvenous pacemaker

WSTĘP

Na przełomie kilkudziesięciu lat szczególnie zmieniły się sposoby leczenia mające na celu poprawę pracy serca. Urządzeniem, które odegrało kluczową rolę jeżeli chodzi o przełomie w tej dziedzinie, jest stymulator serca. Począwszy od 1958 roku, kiedy to po raz pierwszy wszczepiono pacjentowi urządzenie elektryczne pobudzające pracę serca rozpoczęła się era wykorzystywania kardiostymulatorów, które wraz z rozwojem technologii i udoskonalaniem samych urządzeń, w szybkim tempie stały się powszechnie stosowane w praktyce kardiologicznej [1]. Powszechne stosowanie technologii przezżylnych rozruszników serca w praktyce terapeutycznej przyniosło niezliczone korzyści, jednakże doprowadziło również do zidentyfikowania licznych wad tej metody stymulacji. Przełom w dziedzinie stymulacji serca został osiągnięty między innymi dzięki dalszemu udoskonalaniu kardiostymulatorów, polegającemu między innymi na zmniejszaniu rozmiarów samego urządzenia, jak i wprowadzaniu licznych ulepszeń w ich baterii. Pozwoliło to na stworzenie urządzenia na tyle małego, że istnieje możliwość zaimplantowania go bezpośrednio do serca. Bezelektrodowe stymulatory serca, o których mowa stanowią alternatywę dla konwencjonalnych elektrodowych stymulatorów serca. Zastosowanie powyższych rozwiązań przyniosło szereg obiecujących rezultatów jeżeli chodzi o eliminację zarówno krótkoterminowych jak i długoterminowych powikłań związanych z przezżylnymi rozrusznikami serca [2,3]. Bezelektrodowe stymulatory serca, jako iż mogą być postrzegane jako udoskonalenie konwencjonalnych, powszechnie stosowanych kardiostymulatorów, znajdują się w kręgu zainteresowań współczesnej kardiologii. Ponadto mają duże znaczenie w popularyzacji małoinwazyjnych zabiegów kardiologicznych prowadzących do poprawy życia, ciągle rosnącej liczby pacjentów wymagających terapii resynchronizującej.

ROZWÓJ TECHNOLOGII

Koncepcja wykorzystania bezelektrodowych stymulatorów serca była obecna od lat, lecz z uwagi na liczne ograniczenia technologiczne przez długi czas nie udawało się uzyskać pełni jej potencjału. Dopiero w ciągu ostatnich lat szczególnie zauważalny jest rozwój tej technologii, co obserwujemy wraz z wprowadzaniem na rynek kolejnych modeli urządzeń. W grudniu 2012 roku wszczepiono człowiekowi pierwszy bezelektrodowy stymulator serca - Nanostim™. W latach 2013–2016 na całym świecie wszczepiono łącznie 1423 urządzenia Nanostim, a równocześnie przeprowadzono trzy badania kliniczne. Jednakże pomimo obiecujących wyników, z uwagi na występowanie problemów z baterią, które doprowadziły do utraty stymulacji i telemetrii, zdecydowano zaprzestać wszczepiania tego konkretnego urządzenia [4]. W roku 2016 zatwierdzono do użytku urządzenie Micra TPS, które jest obecnie najczęściej stosowanym bezelektrodowym rozrusznikiem serca na świecie. Początkowe badania z użyciem urządzenia Micra™ u 725 pacjentów ze wskazaniami do stymulacji jednokomorowej prawej komory wykazały brak znaczących powikłań u 96% pacjentów po roku od wszczepienia tego urządzenia. W porównaniu z konwencjonalnym kardiostymulatorem wszczepionym osobom w grupie kontrolnej, poważne powikłania występowały dwukrotnie częściej. W 2018 wprowadzono do użytku Micra™ AV, które w odróżnieniu od swojego poprzednika było udoskonalone o możliwość synchronizacji przedsionkowo- komorowej co pozwoliło zwiększyć efektywność hemodynamiczną oraz zmniejszyć ryzyko występowania objawów zespołu stymulatorowego, wynikającego z nieskoordynowanych skurczów przedsionków i komór. Mechanizm działania najnowszych zatwierdzonych do użytku modeli - Micra™ VR2 i AV2 jest identyczny w porównaniu do swoich poprzedników. Ponadto posiadają one wydłużoną żywotność baterii i zaktualizowany algorytm automatycznej optymalizacji synchronizacji przedsionkowo-komorowej, który przekłada się na jeszcze skuteczniejsze efekty terapeutyczne [5]. Firma Abbott odpowiedzialna za stworzenie wspomnianego wcześniej urządzenia – Nanostim™, po licznych ulepszeniach wprowadziła w 2022 roku do użytku kardiostymulator - Aveir™ VR, który został wyposażony w rozwiązania technologiczne pozwalające zapobiegać wcześniejszym problemom Nanostim™. Podobnie jak Micra™, Aveir™ VR jest również jednojamowym stymulatorem serca. Oba te urządzenia są obecnie jedynymi zatwierdzonymi do stosowania systemami bezelektrodowych rozruszników serca [6]. Badanie mające na celu porównanie systemu Aveir™ z systemem Micra™ wykazało, że oba rozwiązania oferują zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo. Jednocześnie u pacjentów z systemem Aveir™ częściej obserwowano arytmie komorowe, a procedura implantacji trwała dłużej [7]. Najnowszą wersją

systemu Aveir™ z 2023 roku jest Aveir™ DR, który jest pierwszym dwujamowym stymulatorem serca, posiadającym możliwość stymulacji przedsionkowej i przedsionkowo-komorowej z odpowiednią ich synchronizacją. Urządzenie to ze względu na zalety wynikające z implantacji dodatkowego stymulatora w prawym przedsionku znacząco zwiększa liczbę potencjalnych przypadków chorobowych, które kwalifikują się do stosowania terapii wykorzystującej bezelektrodowe stymulatory serca. Obecnie technologia bezelektrodowej stymulacji serca dynamicznie się rozwija, a wiele innowacyjnych urządzeń jest w fazie testów, o czym mowa w kolejnych rozdziałach [5,8].

ZALETY

W przypadku niektórych schorzeń bezelektrodowe stymulatory serca stanowią obecnie alternatywę dla konwencjonalnych kardiostymulatorów. Z uwagi na fakt, iż jednym z założeń ich powstania jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań towarzyszących stosowaniu przezżylnych stymulatorów serca, wykorzystanie technologii bezelektrodowej stymulacji serca wiąże się z licznymi zaletami.

Zmniejszone ryzyko infekcji

Brak elektrod przezżylnych i znaczące zmniejszenie rozmiarów urządzenia, skutkuje redukcją powierzchni, którą mogą kolonizować bakterie, co przekłada się na zmniejszenie ryzyka infekcji. Ponadto dzięki swojej konstrukcji bezelektrodowy stymulator serca eliminuje ryzyko tworzenia się podskórnej kieszeni. Zmniejsza to ryzyko infekcji, które w przypadku konwencjonalnych stymulatorów było głównie spowodowane występowaniem tego zjawiska [9]. Z badań wynika, że ogólne ryzyko infekcji po zabiegu oscyluje w granicach od 0,2% do 0,8% co jest wynikiem znacząco niższym niż, w przypadku konwencjonalnych kardiostymulatorów [3,10].

Nizszy odsetek reinterwencji oraz przewlekłych powikłań

W przypadku konwencjonalnych stymulatorów powikłania bezpośrednio związane nieprawidłowościami w działaniu urządzenia prowadzące do wymiany, modernizacji rozrusznika lub elektrody w przypadku komplikacji zarówno występujących po 2 miesiącach jak i długoterminowych oscylują w granicach 4% [11]. Porównując odsetek komplikacji jakie występowały w przypadku elektrodowych

stymulatorów serca, ze stosowaniem bezelektrodowych kardiostymulatorów możemy zauważyć, że użycie tych drugich wiązało się ze zmniejszonym o 38% wskaźnikiem reinterwencji oraz zmniejszonym o 31% wskaźnikiem przewlekłych powikłań [12].

Wykonywanie rezonansu magnetycznego

Rezonans magnetyczny jest ważnym obrazowym badaniem diagnostycznym, szczególnie przydatnym w diagnozowaniu niektórych zagrażających życiu schorzeń. Wykazano, że nawet 50-75% pacjentów posiadających rozruszniki serca wymaga przeprowadzenia tego badania [13]. Nie podlega wątpliwości, że urządzenia jakimi są kardiostymulatory, bez względu na ich typ, są narażone na pole magnetyczne podczas przeprowadzania tego badania i mogą powodować zaburzenia w ich działaniu. Należy zauważyć, że w przypadku bezelektrodowych stymulatorów serca ryzyko uszkodzeń znamienicie maleje nie tylko ze względu na zmniejszenie rozmiarów urządzenia. Przyczynia się do tego także wyeliminowanie elektrod, co czyni rezonans magnetyczny dla pacjentów z bezelektrodowymi kardiostymulatorami serca bezpieczniejszym badaniem [14].

Alternatywny dostęp naczyniowy

Wielokrotne zabiegi wszczepienia konwencjonalnego kardiostymulatora, niedrożność żyły podobojczykowej oraz wszelkie przyczyny, które wynikają z ograniczonego dostępu żylnego okolic kończyn górnych stanowią istotny problem stosowania przezżylnego stymulatora serca, ponieważ jest to najczęściej wykorzystywana metoda jego implantacji. W tym przypadku wykorzystanie bezelektrodowego stymulatora serca stanowi skuteczne rozwiązanie tego problemu, gdyż zabieg implantacji odbywa się zazwyczaj poprzez żyłę udową, przez co opcja ta stanowi idealną alternatywę leczenia u takich pacjentów [15].

OGRANICZENIA

Wraz z pojawianiem się na rynku nowych wersji bezelektrodowych stymulatorów serca odsetek komplikacji jakie towarzyszą stosowaniu tych urządzeń ciągle maleje i możemy zauważyć duży potencjał ich stosowania, jednak nadal korzystaniu z tych urządzeń towarzyszą pewne komplikacje, szczególnie jeżeli chodzi o błędy implantacyjne.

1.1. Perforacja serca

Jedną z głównych wad bezelektrodowych stymulatorów serca jest ryzyko perforacji serca podczas procesu implantacji tego urządzenia. Tego typu incydenty mogą prowadzić do poważniejszych, zagrażających życiu powikłań takich jak wysięk osierdziowy czy tamponada serca [16]. Badania oceniające bezpieczeństwo i skuteczność bezelektrodowego rozrusznika MicraTM wykazały, że istnieje około dwukrotnie większe ryzyko perforacji serca (0,8%) [3] w przypadku implantacji tego urządzenia w porównaniu do konwencjonalnego rozrusznika przezżylnego, gdzie odsetek występowania takich powikłań kształtował się na poziomie 0,4%. W celu zredukowania ryzyka wystąpienia perforacji serca w przypadku implantacji tego urządzenia kluczowa jest precyzyjna technika implantacyjna, odpowiednie przeszkolenie operatora oraz staranna ocena ryzyka wystąpienia powikłań u pacjentów przed procedurą [17].

1.2. Stymulacja wyłącznie prawej komory

Większość obecnych bezelektrodowych stymulatorów serca pozwala jedynie na stymulację wyłącznie prawej komory, co wyklucza możliwość wykorzystania tego urządzenia w terapii pacjentów wymagających stymulacji przedsionkowej lub resynchronizacji serca. Problem związany z synchronizacją przewodzenia impulsów pomiędzy przedsionkiem a komorą został częściowo rozwiązany wraz z wprowadzeniem systemu MicraTM AV. Obecny w tym urządzeniu system ma ograniczone zastosowanie, nie jest doskonały, ponieważ pozwala jedynie utrzymać prawidłową synchronizację w fizjologicznym zakresie częstotliwości skurczów serca. Rozwiązaniem tego problemu wydaje się być wprowadzenie do użytku dwujamowego bezelektrodowego stymulatora serca AveirTM DR, który za sprawą dodatkowego urządzenia umieszczonego w prawym przedsionku serca bezpośrednio umożliwia detekcję aktywności przedsionkowej jak i odpowiednią stymulację przedsionkową [3,18].

1.3. Koszty urządzenia

Powszechne stosowanie bezprzewodowych kardiostymulatorów serca wydaje się być dość ograniczone ze względu na koszty tego urządzenia, które w porównaniu do konwencjonalnych stymulatorów serca są około czterokrotnie wyższe. Pomimo faktu, że stosowanie bezelektrodowych urządzeń wiąże się z niższym ryzykiem powikłań, znaczna różnica w cenie urządzenia może spowalniać ich wdrażanie do praktyki klinicznej. Warto jednak zaznaczyć, że ciągły rozwój bezelektrodowych kardiostymulatorów, któremu towarzyszy udoskonalanie ich bezpieczeństwa stawia wiele perspektyw rozwoju i wykorzystania tych urządzeń na

większą skalę [3,14,19].

1.4. Niepewność strategii wymiany

Stosunkowo krótki okres stosowania bezelektrodowych stymulatorów serca w praktyce klinicznej, jest źródłem obaw co do zarządzania pacjentami z wszczepionymi urządzeniami, które wymagają aktualizacji, osiągnęły koniec żywotności baterii lub których stan techniczny nie pozwala na ich dalsze prawidłowe funkcjonowanie. Uważa się, że w większości przypadków pozostawienie nieaktywnych urządzeń w sercu nie będzie miało istotnych efektów zdrowotnych. Ponadto nie ma jednoznacznych informacji co to tego ile bezelektrodowych kardiostymulatorów można wszczepić jednemu pacjentowi. Do tej pory udało się ustalić, że procedury usuwania tych urządzeń mają ogólnie wysoki profil bezpieczeństwa, a ich ryzyko określono jako względnie niskie, jednakże wymagane są dalsze badania nad długoterminowymi skutkami stosowania bezelektrodowych kardiostymulatorów i bezpieczeństwem dotyczących procedur ich wymiany [20,21].

1. Zastosowania kliniczne

Opracowanie technologii jaką jest stymulacja serca bez wykorzystywania elektrod przezżylnych jest bezsprzecznie jednym z najważniejszych osiągnięć w dziedzinie elektrostymulacji serca. Alternatywna możliwość stosowania bezelektrodowych stymulatorów serca w obecnym stanie z pewnością stanowi częściowe rozwiązanie licznych problemów tradycyjnych rozruszników serca. Ta innowacyjna metoda elektrostymulacji jest niezwykle istotna zwłaszcza u pacjentów, u których ze względu na przeciwwskazania zastosowanie konwencjonalnych elektrostymulatorów jest niewskazane lub obarczone istotnym ryzykiem powikłań. Początkowo kwalifikacja do stosowania bezelektrodowych stymulatorów serca obejmowały głównie pacjentów z utrwalonym lub przewlekłym migotaniem przedsionków z wolną odpowiedzią komorową, napadowym blokiem przedsionkowo-komorowy, a także osoby z dysfunkcją węzła zatokowego. Na przestrzeni lat wraz z rozwojem nowych modeli urządzeń umożliwiających także dwujamową stymulację oraz synchronizację przedsionkowo-komorową są proponowane nowe rozwiązania terapeutyczne, a zainteresowanie ich wykorzystaniem w leczeniu innych schorzeń stale rośnie.

1.1. Wskazania kliniczne do bezelektrodowej stymulacji serca

Bezelektrodowe kardiostymulatory stanowią skuteczną i bezpieczną alternatywę dla tradycyjnych systemów przezżylnych, szczególnie w określonych grupach pacjentów. Zakres działania urządzenia pozwala na jego wykorzystanie w przypadku leczenia pacjentów cierpiących na bradykardię przedsionkowo-komorową z utrwalonym lub przewlekłym migotaniem przedsionków. Wykorzystanie bezelektrodowych stymulatorów serca istotnie wpływa na poprawę stanu zdrowia pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego, blokiem przedsionkowo-komorowym, a także w przypadku występowania omdleń o nieznanej etiologii, którym towarzyszą pauzy komorowe. W powyższych przypadkach istotne znaczenie ma system VVIR, który stymuluje komorę tylko w razie potrzeby, zabezpieczając przed zaburzeniami hemodynamicznymi. Biorąc pod uwagę zalety bezelektrodowych stymulatorów serca, o których wspomniano wcześniej, zastosowanie tych urządzeń jest szczególnie przydatne w przypadku pacjentów z trudnym dostępem naczyniowym. Pacjenci z obustronną niedrożnością żył podobojczykowych, mogą odnieść korzyść z możliwości implantacji układu przez żyłę udową. Ze względu na znacznie obniżone ryzyko infekcji związane głównie z ograniczonym rozmiarem urządzenia, brakiem kieszeni podskórnej i elektrod przezżylnych korzyści wynikające ze stosowania bezelektrodowych stymulatorów serca obserwujemy u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem infekcji, tj. po bakteriemii, z nawracającymi zakażeniami lub zażywające dożylnie substancje psychoaktywne. Ponadto inną grupą pacjentów, którzy odnoszą korzyści ze stosowania bezelektrodowych kardiostymulatorów są pacjenci poddawani dializoterapii ze względu na możliwość zachowania drożności naczyń kończyn górnych oraz redukcję ryzyka infekcji. Zastosowanie tego typu urządzenia warto rozważyć u chorych z biologiczną protezą zastawki trójdzielnej – brak elektrody przechodzącej przez zastawkę pozwala zminimalizować ryzyko uszkodzenia struktury protezy. [3,22,23] Badanie przeprowadzone przez Europejskie Stowarzyszenie Rytmu Serca (EHRA), obejmujące 52 ośrodki w 21 krajach Europy, wykazało, że najczęstszymi wskazaniami do zastosowania bezelektrodowej stymulacji serca były: utrwalone migotanie przedsionków, wcześniejsze powikłania związane z konwencjonalnym układem stymulującym, przewidywany trudny dostęp do układu żylnego w obrębie kończyn górnych oraz podwyższone ryzyko infekcji związane z implantacją klasycznego rozrusznika.[22,24]

1.2. Wytyczne i rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej serce zawierają szczegółowe wskazania co do wykorzystania bezelektrodowych stymulatorów. Przypadki, w których zaleca się wykorzystanie tych urządzeń w większości pokrywają

się z problemami zdrowotnymi wymienionymi w punkcie wyżej. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi odpowiednimi kandydatami do wykorzystania opisywanych urządzeń są pacjenci z ograniczonym dostępem żylnym w obrębie kończyn górnych, stosowanym do standardowego wszczepienia rozrusznika serca. Znacznie niższe wskaźniki występowania infekcji bezpośrednio towarzyszących implantacji bezelektrodowych stymulatorów serca czynią ich wykorzystanie uzasadnione w przypadku osób poddawanych hemodializie oraz pacjentów z historią infekcji związanej z przeżyłym stymulatorem. Wytyczne wskazują również na ich uzasadnione wykorzystanie w przypadku pacjentów wymagających stymulacji jednokomorowej, szczególnie u osób z przewlekłym migotaniem przedsionków. Ponadto zgodnie z najnowszymi wytycznymi zaimplantowanie rozrusznika bezelektrodowego można rozważyć jako alternatywę dla standardowej, jednoelektrodowej stymulacji serca, po uwzględnieniu przewidywanej długości życia pacjenta oraz podejmując decyzję terapeutyczną w oparciu o preferencje i oczekiwania pacjenta.[15]

1.3. Nowe możliwości terapeutyczne

Wykorzystanie bezelektrodowych, jednojamowych stymulatorów serca posiada ograniczenia związane z brakiem możliwości synchronizacji przedsionkowo-komorowej, z uwagi na zastosowanie tylko jednego implantu umieszczonego w prawej komorze serca, zdolnego do wytwarzania impulsu elektrycznego w dużej mierze niezależnie od pracy przedsionków serca. Za sprawą wprowadzenia na rynek systemu Aveir™ DR rozszerzono dotychczasowy zakres pacjentów kwalifikujących się do terapii z wykorzystaniem bezelektrodowego kardiostymulatora, dzięki możliwości stymulacji dwujamowej oraz stymulacji przedsionkowej. Umieszczenie dodatkowej elektrody w prawym przedsionku pozwala na wytwarzanie impulsu elektrycznego na wysokości prawego przedsionka, przez co wykazano skuteczność i bezpieczeństwo wykorzystania tego typu urządzenia u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego, a także u osób z blokiem przedsionkowo-komorowym, u których stosowanie urządzeń jednojamowych jest nie wskazane i nie przyniosłoby oczekiwanych korzyści klinicznych. [22]. Badania przeprowadzone na grupie 300 osób z wykorzystaniem urządzenia Aveir™ DR wykazały wysoką skuteczność działania tego urządzenia u osób z dysfunkcją węzła zatokowego i pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym. U większości pacjentów nie zaobserwowano poważnych powikłań w ciągu 90 dni po implantacji, co spełniło założone cele bezpieczeństwa urządzenia i pozwoliło na realizację funkcji, których nie zapewniają jednojamowe bezelektrodowe stymulatory serca. [25]

1.4. Przeciwwskazania i ograniczenia

Pomimo szerokich możliwości terapeutycznych, jakie oferuje bezelektrodowa stymulacja serca w leczeniu zaburzeń rytmu, należy również uwzględnić przeciwwskazania do jej stosowania, które kategorycznie wykluczają możliwość implantacji tego urządzenia w danych grupach pacjentów. Warto podkreślić, że większość dostępnych na rynku bezelektrodowych stymulatorów serca ma ograniczone możliwości diagnostyczne i nie umożliwia dostatecznego monitorowania niektórych arytmii [26]. Najpopularniejsze stosowane obecnie typy bezelektrodowych, jednojamowych kardiostymulatorów serca działa głównie w trybie jednokomorowym (VVIR), co nie jest wystarczające do oceny i leczenia zaburzeń rytmu przedsionkowego u pacjentów ze zdrowym węzłem zatokowym. W szczególności z tego względu zaleca się unikania stosowania bezelektrodowych stymulatorów serca u pacjentów, którzy wymagają terapii resynchronizującej serca, a także u pacjentów wymagających wszczepienia podskórnego kardiowertera-defibrylatora. Mimo iż, zaczyna się wykorzystywać powyższe technologie w bezelektrodowej terapii (patrz dalej) to są one wciąż w fazie początkowych testów, bez długoterminowych obserwacji i badań na dużej grupie pacjentów. Z uwagi na przeciwwskazania we wspomnianych przypadkach zaleca się użycie konwencjonalnych kardiostymulatorów, które są wyposażone w sprawdzone pod kątem terapeutycznym rozwiązania. Należy również rozważyć korzystanie ze sprawdzonej metody przezżyłnej stymulacji serca u osób młodych, ze względu na występowanie niepewności co do strategii wymiany tych urządzeń i brak długoterminowych danych dotyczących następujących po sobie wielu implantacji takowych urządzeń [3,14].

PERSPEKTYWY ROZWOJU

Jak zostało to wielokrotnie wcześniej zaznaczone bezelektrodowa stymulacja serca jest dziedziną, która w ostatnich latach niezwykle rozwija się prezentując coraz to nowsze rozwiązania. Obecne kierunki rozwoju tej technologii obejmują między innymi udoskonalanie obecnych urządzeń, szczególnie skupiając się na stymulacji dwujamowej ze względu na wszechstronny potencjał jej wykorzystania. Trwają także badania nad integracją bezelektrodowych stymulatorów serca z podskórnymi defibrylatorami w celu dostarczania stymulacji antytachyarytmicznej. Pozwoliłoby to zapewnić pacjentom cierpiącym na zagrażające życiu arytmie na odpowiednią szybko wprowadzoną terapię z użyciem podskórnego defibrylatora w przypadku wystąpienia takiej potrzeby stymulacji. Innym nowatorskim rozwiązaniem jest całkowicie bezelektrodowa terapia resynchronizująca serca. Mowa tutaj o systemie WiSE-CRT, który za sprawą wykorzystania endokardialnej

elektrody jest w stanie stymulować komorę za pomocą ultradźwięków, eliminując konieczność stosowania elektrody nasierdziejowej [27]. System ten jest jeszcze w fazie testów i wymaga dalszych modyfikacji z uwagi na pewne istotne wady związane między innymi z zarządzaniem energią baterii. Ciekawym i jednocześnie obiecującym podejściem do bezelektrodowej stymulacji serca może być wykorzystanie kardiostymulatorów wykorzystujących energię mechaniczną serca do generowania impulsów elektrycznych [28]. Podobna sytuacja dotyczy biologicznych rozruszników serca, których zasada działania koncentruje się na modyfikacji kardiomiocytów metodami terapii genowej lub inżynierii tkankowej. Oba te rozwiązania pozwoliłyby rozwiązać newralgiczne problemy z baterią, której stosunkowo krótki cykl działania w obecnych urządzeniach jest problematyczny. Do tej pory przeprowadzono obiecujące badania na modelach zwierzęcych z wykorzystaniem tych urządzeń, jednak aby możliwe było przystąpienie do testów klinicznych na ludziach, konieczne są dalsze prace badawcze [29].

PODSUMOWANIE

Od momentu debiutu Nanostim bezelektrodowe stymulatory serca zdobyły szerokie uznanie, a koncepcja ta ewoluje – pierwotnie jednojamowe systemy ustępują miejsca rozwiązaniom dwujamowym, terapii dwukomorowej oraz hybrydowym układom łączącym funkcje defibrylatora [4]. Bezelektrodowe stymulatory serca z pewnością stały się innowacyjną technologią, która stanowi alternatywę dla konwencjonalnych kardiostymulatorów. Obserwuje się licznie zalety wynikające z ich wykorzystania przez co zaczynają one powoli zastępować starsze rozwiązania polegające na wykorzystywaniu przezżylnych elektrod, eliminując przy tym istotne wady konwencjonalnych kardiostymulatorów. Rutynowe wykorzystywanie bezelektrodowych stymulatorów serca w leczeniu pacjentów z różnymi zaburzeniami rytmu serca staje się coraz bardziej powszechne w centrach klinicznych na całym świecie. W przypadku rozważania wykorzystania wyżej opisanych urządzeń w terapii pacjentów należy pamiętać, że jest to dość nowatorskie podejście leczenia dlatego może ono nadal wiązać się z pewnym ryzykiem. Jednakże warto zaznaczyć, że wraz z upływem czasu, któremu towarzyszy dalsze udoskonalanie bezelektrodowych stymulatorów serca zostaje coraz bardziej optymistycznie określone bezpieczeństwo zarówno ich krótkofalowego jak i długofalowego stosowania, co powinno coraz bardziej zachęcać do ich rutynowego wykorzystania w praktyce medycznej.

REFERENCJE

1. Haydock P, Camm AJ. History and evolution of pacing and devices. *Heart*. 2022;108(10):794-799. doi:10.1136/heartjnl-2021-320149
2. Gangannapalle M, Monday O, Rawat A, et al. Comparison of Safety of Leadless Pacemakers and Transvenous Pacemakers: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(9):e45086. Published 2023 Sep 12. doi:10.7759/cureus.45086
3. Blank EA, El-Chami MF, Wenger NK. Leadless Pacemakers: State of the Art and Selection of the Ideal Candidate. *Curr Cardiol Rev*. 2023;19(5):43-50. doi:10.2174/1573403X19666230331094647
4. Sperzel J, Hamm C, Hain A. Nanostim-leadless pacemaker. Nanostim – sondenloser Schrittmacher. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2018;29(4):327-333. doi:10.1007/s00399-018-0598-3
5. Beccarino N, Saleh M, Epstein LM. Leadless pacemakers: Where are we?. *Trends Cardiovasc Med*. 2024;34(8):531-538. doi:10.1016/j.tcm.2024.03.001
6. Tang JE, Savona SJ, Essandoh MK. Aveir Leadless Pacemaker: Novel Technology With New Anesthetic Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(12):4501-4504. doi:10.1053/j.jvca.2022.07.021
7. Shantha G, Brock J, Singleton MJ, et al. A comparative study of the two leadless pacemakers in clinical practice. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(9):1896-1903. doi:10.1111/jce.16019
8. Tang JE, Guirguis F, Holloway JO, et al. Two Is Better than One: Aveir DR Leadless Pacemaker System with Dual-Chamber Pacing. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2025;39(1):286-291. doi:10.1053/j.jvca.2024.10.020
9. El-Chami MF, Bonner M, Holbrook R, et al. Leadless pacemakers reduce risk of device-related infection: Review of the potential mechanisms. *Heart Rhythm*. 2020;17(8):1393-1397. doi:10.1016/j.hrthm.2020.03.019
10. Breeman KTN, Tjong FVY, Miller MA, et al. Ten Years of Leadless Cardiac Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(21):2131-2147. doi:10.1016/j.jacc.2024.08.077

11. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):728-735. doi:10.1016/j.hrthm.2011.12.014
12. El-Chami MF, Bockstedt L, Longacre C, et al. Leadless vs. transvenous single-chamber ventricular pacing in the Micra CED study: 2-year follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(12):1207-1215. doi:10.1093/eurheartj/ehab767
13. Kalin R, Stanton MS. Current clinical issues for MRI scanning of pacemaker and defibrillator patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(4):326-328. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.50024.x
14. Xu F, Meng L, Lin H, Xu W, Guo H, Peng F. Systematic review of leadless pacemaker. *Acta Cardiol*. 2024;79(3):284-294. doi:10.1080/00015385.2023.2276537
15. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy [published correction appears in *Eur Heart J*. 2022 May 1;43(17):1651. doi: 10.1093/eurheartj/ehac075.]. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-3520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364
16. Ibrahim R, Khoury A, El-Chami MF. Leadless Pacing: Where We Currently Stand and What the Future Holds. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(10):1233-1240. doi:10.1007/s11886-022-01752-y
17. Haeberlin A, Kozhuharov N, Knecht S, et al. Leadless pacemaker implantation quality: importance of the operator's experience. *Europace*. 2020;22(6):939-946. doi:10.1093/europace/euaa097
18. Wu S, Jin Y, Lu W, Chen Z, Dai Y, Chen K. Efficacy and Safety of Leadless Pacemakers for Atrioventricular Synchronous Pacing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(7):2512. Published 2023 Mar 27. doi:10.3390/jcm12072512
19. Lago-Quinteiro JR, Reyes-Santias F, Antelo M, et al. Single-chamber pacemakers: with or without leads? Cost-effectiveness and cost-utility analyses. *Ann Med*. 2025;57(1):2512108. doi:10.1080/07853890.2025.2512108

20. Lakkireddy D, Knops R, Atwater B, et al. A worldwide experience of the management of battery failures and chronic device retrieval of the Nanostim leadless pacemaker. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1756-1763. doi:10.1016/j.hrthm.2017.07.004
21. Andrae A, Breitenstein A, Piccini JP. Long-term management of leadless pacemakers. *Eur Heart J Suppl*. 2025;27(Suppl 2):ii26-ii38. Published 2025 Mar 24. doi:10.1093/eurheartjsupp/suae119
22. Trohman RG. Leadless Pacing: Current Status and Ongoing Developments. *Micromachines (Basel)*. 2025;16(1):89. Published 2025 Jan 14. doi:10.3390/mi16010089
23. Piccini JP, Stromberg K, Jackson KP, et al. Patient selection, pacing indications, and subsequent outcomes with de novo leadless single-chamber VVI pacing. *Europace*. 2019;21(11):1686-1693. doi:10.1093/europace/euz230
24. Boveda S, Lenarczyk R, Haugaa KH, et al. Use of leadless pacemakers in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey [published correction appears in *Europace*. 2018 Mar 1;20(3):554. doi: 10.1093/europace/euy033.]. *Europace*. 2018;20(3):555-559. doi:10.1093/europace/eux381
25. Knops RE, Reddy VY, Ip JE, et al. A Dual-Chamber Leadless Pacemaker. *N Engl J Med*. 2023;388(25):2360-2370. doi:10.1056/NEJMoa2300080
26. Serbetci YA, Jaryal S, Bhasin I, et al. Pacemakers in Modern Cardiology and Their Transition From Traditional to Leadless Models. *Cureus*. 2025;17(4):e82182. Published 2025 Apr 13. doi:10.7759/cureus.82182
27. Okabe T, Hummel JD, Bank AJ, et al. Leadless left ventricular stimulation with WiSE-CRT System - Initial experience and results from phase I of SOLVE-CRT Study (nonrandomized, roll-in phase). *Heart Rhythm*. 2022;19(1):22-29. doi:10.1016/j.hrthm.2021.06.1195
28. Liu Z, Hu Y, Qu X, et al. A self-powered intracardiac pacemaker in swine model. *Nat Commun*. 2024;15(1):507. Published 2024 Jan 13. doi:10.1038/s41467-023-44510-6
29. Vouliotis AI, Roberts PR, Dilaveris P, Gatzoulis K, Yue A, Tsioufis K. Leadless Pacemakers: Current Achievements and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2023;18:e49. Published 2023 Aug 18. doi:10.15420/ecr.2022.32

MAWAKAMTEN – PIONIERSKI INHIBITOR MIOZYNY SERCOWEJ W TERAPII KARDIOMIOPATII PRZEROSTOWEJ

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

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

Abstrakt: Mawakamten, selektywny, allosteryczny i odwracalny inhibitor miozyny sercowej wprowadza przełomowe podejście w terapii kardiomiopatii przerostowej (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*, HCM), zdecydowanie różniąc się od klasycznych terapii. Mawakamten działa bezpośrednio na patofizjologię choroby precyzyjnie redukując nadmierną kurczliwość redukując ilość głów miozyny. Skutkuje to poprawą parametrów sercowych i krążeniowych u pacjentów, a także umożliwia cofanie patologicznego przerostu mięśnia sercowego. Dzięki temu może nie tylko poprawić funkcję serca ale również zapobiegać lub opóźniać konieczność interwencji chirurgicznych, stanowiąc obiecującą alternatywę w terapii HCM. Dodatkowo jego innowacyjny uchwyt działania otwiera możliwość stosowania leku i innych chorobach mięśnia sercowego o podobnym patomechanizmie.

Słowa kluczowe: inhibitor miozyny sercowej, kardiomiopatia przerostowa, mawakamten

Abstract: Mavacamten, a selective, allosteric, and reversible cardiac myosin inhibitor, introduces a groundbreaking approach to the treatment of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), markedly differing from conventional therapies. Mavacamten acts directly on the pathophysiological mechanism of the disease by precisely reducing excessive contractility through a decrease in the number of active myosin heads. This leads to an improvement in cardiac and hemodynamic parameters in patients and enables regression of pathological myocardial hypertrophy. As a result, it may not only improve cardiac function but also prevent or delay the need for surgical intervention, representing a promising alternative in HCM therapy. Moreover, its innovative mechanism of action opens the possibility for its application in other myocardial diseases sharing similar pathophysiological pathways.

Keywords: cardiac myosin inhibitor, hypertrophic cardiomyopathy, mavacamten

WSTĘP

Kardiomiopatia przerostowa (ang. *hypertrophic cardiomyopathy* HCM) jest jedną z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych chorób serca, opisywaną w populacjach na całym świecie. Dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, występuje z podobną częstością u obu płci, choć u kobiet bywa rzadziej rozpoznawana [1]. Częstość jej występowania w populacji dorosłych szacuje się na 0,16–0,29% (1 na 625 do 1 na 344 osób) [2]. Ze względu na zależną od wieku ekspresję genów odpowiedzialnych za HCM, rozpoznanie choroby częściej stawiane jest u osób starszych po 60 roku życia [3]. Ponadto nowsze dane sugerują, że przy użyciu zaawansowanych technik diagnostycznych i szerszym zastosowaniu testów genetycznych, rzeczywista częstość może sięgać nawet 0,6% (1 na 167 osób). Mechanizm HCM wynika z mutacji genów kodujących białka sarkomerowe, co prowadzi do przerostu kardiomiocytów oraz ich dezorganizacji. Charakteryzuje się asymetrycznym przerostem komórek mięśniowych, a w konsekwencji zgrubieniem ścian lewej komory (ang. *left ventricle*, LV) serca, najczęściej obejmującym podstawę przegrody międzykomorowej.

Przebieg patofizjologiczny HCM wiąże się z postępującym rozwojem zawężania drogi odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract obstruction*, LVOTO), nieprawidłowości energetycznych i metabolicznych, dysfunkcji rozkurczowej, arytmii przedsionkowych, takich jak migotanie i trzepotanie przedsionków oraz niedomykalności zastawki mitralnej (ang. *mitral regurgitation*, MR). Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricle ejection fraction*, LVEF) zostaje zachowana lub zwiększona [2]. W obrazie klinicznym pacjenta może przeważać jeden z objawów lub obserwuje się współistnienie kilku wymienionych zaburzeń. Postępowanie terapeutyczne dostosowuje się w zależności od stopnia nasilenia poszczególnych dolegliwości [1, 3, 4].

Powszechne metody leczenia koncentrowały się przede wszystkim na łagodzeniu objawów klinicznych, zwłaszcza u pacjentów obciążonych LVOTO, czyli z zawężającą HCM (ang. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*, HOCM). Leczeniem pierwszego wyboru były nierozszerzające naczyń beta-adrenolityki. W przypadku braku poprawy stanu pacjenta lub przeciwwskazań do beta-blokerów alternatywę stanowiły niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (ang. *non-dihydropyridine calcium channel blocker* NDHP-CCB), takie jak diltiazem czy werapamil [5, 6]. W sytuacji niepowodzenia leczenia co najmniej jednym z leków pierwszego rzutu lub po osiągnięciu ich maksymalnych dawek bez klinicznej poprawy, kolejnym krokiem terapeutycznym było zastosowanie

dyzopiramidu jako leku przeciwartymicznego [7]. U pacjentów, u których objawy utrzymywały się pomimo optymalnej terapii farmakologicznej, rozważano zastosowanie inwazyjnych metod leczenia w postaci terapii redukcji przegrody (ang. *septal reduction therapy*, SRT), obejmującej alkoholową ablację przegrody lub chirurgiczną miektomię [8]. Dotychczasowe strategie terapeutyczne nie wykazywały niestety skuteczności w indukowaniu regresji przerostu mięśnia sercowego ani w modyfikowaniu naturalnego przebiegu HCM, co ograniczało możliwości leczenia przyczynowego [6]. Podjęto liczne działania mające na celu pogłębienie wiedzy na temat patofizjologii HCM oraz udoskonalenie lub utworzenie nowych metod leczenia [9, 10].

ROLA MIOZYNY SERCOWEJ W MECHANIZMIE HCM

Utrzymanie odpowiedniej równowagi między dwiema konformacjami miozyny w mięśniu sercowym jest kluczowe dla zachowania homeostazy kurczliwości i gospodarki energetycznej serca. W warunkach fizjologicznych miozyna przechodzi dynamicznie między formą aktywną, wykazującą wysoką aktywność ATP-azową i zdolność do tworzenia mostków poprzecznych z aktyną, a stanem „superzrelaksowanym” (ang. *super-relaxed state*, SRX lub *interacting heads motif*, IHM), w którym aktywność enzymatyczna jest niska, a interakcja z aktyną – zablokowana [11, 12, 13].

Około 60% przypadków HCM można obecnie powiązać z określonymi wariantami genetycznymi, z których najczęściej występujące dotyczą genów MYH7 i MYBPC3, kodujących odpowiednio β -łańcuch ciężki miozyny oraz białko wiążące miozynę C3. Zaburzenia w ekspresji tych białek destabilizują fizjologiczny stan SRX główek miozyny i prowadzą do zwiększonej liczby interakcji aktyna–miozyna.

W rezultacie dochodzi do nadmiernego tworzenia mostków poprzecznych, skutkującego wzmożoną kurczliwością mięśnia sercowego oraz upośledzoną relaksacją. Taki stan sprzyja rozwojowi przerostu, włóknienia oraz dysfunkcji rozkurczowej. Dlatego też możliwość regulacji mechanizmu interakcji aktyna–miozyna została zidentyfikowana jako potencjalny cel terapeutyczny HCM [14, 15].

MAWAKAMTEN – INHIBITOR MIOZYNY SERCOWEJ

Mawakamten to selektywny, allosteryczny i odwracalny inhibitor miozyny sercowej o małowładczą budową. Jest pierwszym lekiem ukierunkowanym

na główny mechanizm patofizjologiczny HOCM. Substancja ta, wcześniej oznaczana jako MYK-461, została zatwierdzona w 2022 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* FDA) do leczenia dorosłych pacjentów z objawową postacią HCM w klasie II–III według klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association*). Celem terapii jest poprawa wydolności funkcjonalnej i złagodzenie objawów [3, 17, 18].

Mawakamten działa poprzez selektywne, odwracalne wiązanie z ATP-azą miozynową, co prowadzi do ograniczenia liczby główek miozyny zdolnych do tworzenia mostków poprzecznych z aktyną [19]. Mechanizm ten przesuwa równowagę konformacyjną białka kurczliwego w kierunku oszczędzającego energię stanu SRX, charakteryzującego się niską aktywnością enzymatyczną. Stan ten jest powiązany ze strukturalną konformacją typu IHM, w której główki miozyny pozostają w zwartej, zwiniętej konfiguracji, przylegającej do grubego filamentu, a tym samym są funkcjonalnie wyłączone z cyklu kurczliwego [20].

W przeciwieństwie do tego, miozyny w stanie otwartym są gotowe do aktywnej interakcji z filamentami cienkimi, co sprzyja nadmiernej kurczliwości. Stabilizacja większej liczby główek miozyny w stanie wyłączonym (SRX/IHM) jest zatem uznawana za istotny cel terapeutyczny w leczeniu HCM [21]. W licznych badaniach wykazano, że mawakamten zwiększa odsetek miozyn pozostających w stanie SRX oraz promuje przyjęcie nieaktywnej konformacji IHM. W efekcie działania leku dochodzi do redukcji aktywności ATP-azowej, zmniejszenia liczby interakcji aktyna–miozyna, ograniczenia siły skurczu oraz zapotrzebowania energetycznego mięśnia sercowego. Badania przedkliniczne oraz strukturalne potwierdziły również, że mawakamten normalizuje interakcje pomiędzy białkami sarkomeru, zaburzone przez patogenne warianty genetyczne, i przywraca ich prawidłową funkcję. Dodatkowo obserwuje się zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej komory oraz spadek gradientu w drodze odpływu lewej komory (ang. *Left Ventricular Outflow Tract*, LVOT), co sprzyja poprawie hemodynamiki i rozkurczu.

W odróżnieniu od nieselektywnych leków stosowanych w HCM, które oddziałują na receptory i kanały jonowe także w innych układach narządowych, mawakamten cechuje się wysoką selektywnością tkankową. Ukierunkowane działanie na miozynę sercową pozwala ograniczyć wpływ leku poza mięsień sercowy. Dane kliniczne nie wykazały istotnego wpływu mawakamtenu na funkcję mięśni szkieletowych, nawet przy długotrwałym stosowaniu. Tłumaczyć to można ograniczoną biodostępnością w tkankach szkieletowych, różnicami w składzie białek

sarkomerowych oraz mniejszą rekrutacją główek miozyny ze stanu SRX w tych tkankach [19, 22].

BADANIA KLINICZNE - ANALIZA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA ORAZ ANALIZA WPŁYWU LEKU NA COFANIE SIĘ ZMIAN HCM

Badanie PIONEER-HCM

Badanie PIONEER-HCM (ang. *Open-label Pilot Study Evaluating Mavacamten in Subjects With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction*) było otwartym badaniem fazy 2, przeprowadzonym w marcu 2018 roku, mającym na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki mawakamtenu u pacjentów z objawową HOCM. Uczestniczyło w nim 21 pacjentów z LVEF $\geq 55\%$ i znaczącą niedrożnością LVOT. Badanie trwało 12 tygodni i zakończone było 4-tygodniową fazą wypłukiwania. Pacjentów podzielono na dwie kohorty: w kohorcie A (dawki 10–20 mg) pacjenci odstawili leki towarzyszące, natomiast w kohorcie B (2–5 mg) dziewięciu z dziesięciu kontynuowało terapię beta-blokerami. Obie kohorty osiągnęły pierwotny punkt końcowy – redukcję szczytowego gradientu LVOT po wysiłku ($p=0,002$ w kohorcie A, $p=0,020$ w kohorcie B). Zaobserwowano również poprawę klasy NYHA i duszności. W kohorcie B gradient LVOT po wysiłku zmniejszył się średnio z 86 mmHg do 64 mmHg, a w spoczynku – do 38 mmHg. LVEF pozostała stabilna i na poziomie powyżej 50%. Szczytowe VO_2 poprawiło się średnio o 1,7 ml/kg/min, a u połowy pacjentów przekroczyło próg 2,9 ml/kg/min. Lek był dobrze tolerowany, a działania niepożądane łagodne lub umiarkowane. Wyniki badania potwierdziły skuteczność mawakamtenu w redukcji niedrożności LVOT oraz poprawie objawów klinicznych, przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa hemodynamicznego. Co istotne, PIONEER-HCM zapoczątkowało pozytywną drogę rozwoju klinicznego mawakamtenu, dostarczając kluczowych danych, które stały się podstawą dla dalszych, bardziej zaawansowanych badań [23, 24, 25].

Badanie MAVERICK-HCM

W 2019 roku przeprowadzono badanie fazy 2 MAVERICK-HCM (ang. *Mavacamten in Adults With Symptomatic Non-Obstructive Hypertrophic*

Cardiomyopathy), mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji mawakamtenu u pacjentów z objawową, nieobturacyjną HCM (ang. *non-obstructive*, nHCM). W badaniu wzięło udział 59 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup z aktywnym lekiem (z docelowymi stężeniami 200 ng/ml i 500 ng/ml) oraz grupy placebo. Terapia trwała 16 tygodni, po czym następowała 8-tygodniowa faza obserwacyjna. Początkowa dawka wynosiła 5 mg na dobę, a po czterech tygodniach była dostosowywana na podstawie farmakokinetyki. Mawakamten był ogólnie dobrze tolerowany – choć zdarzenia niepożądane występowały częściej niż w grupie placebo, większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. Poważne działania niepożądane występowały częściej w grupie placebo. Przejściowe obniżenie LVEF poniżej 45% odnotowano u pięciu pacjentów z grup aktywnych, ale nie miało to wpływu na ogólny profil bezpieczeństwa leku. W populacji ogólnej nie odnotowano istotnych różnic klinicznych pomiędzy grupami, z wyjątkiem poziomu N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP), który uległ istotnemu obniżeniu u pacjentów przyjmujących mawakamten ($p=0,004$). W analizach podgrupowych zauważono korzystne tendencje kliniczne – poprawę funkcji rozkurczowej, zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej komory (wskaźnik E/e') oraz poprawę objawów u pacjentów o wyższym ryzyku. Badanie MAVERICK-HCM potwierdziło dobry profil bezpieczeństwa mawakamtenu w populacji z nHCM oraz dostarczyło istotnych danych wspierających dalsze badania w szerszym spektrum kardiomiopatii, w tym rozwój badań fazy 3 w HOCM [26, 27].

Badanie PIONEER-OLE

W listopadzie 2019 roku ogłoszono wyniki badania rozszerzonego PIONEER-OLE (ang. *PIONEER Open-Label Extension*), które obejmowało roczne leczenie mawakamtenu u pacjentów z objawową HOCM. Dwunastu pacjentów otrzymywało indywidualnie dostosowane dawki leku w celu redukcji LVOT. Dane z 48. tygodnia potwierdziły utrzymujące się korzyści kliniczne obserwowane we wcześniejszych punktach czasowych (12., 24., i 36. tydzień), w tym stabilną poprawę klasy NYHA, istotne zmniejszenie gradientu LVOT oraz poprawę biomarkerów i jakości życia. Gradient LVOT uległ znacznemu obniżeniu we wszystkich warunkach testowych – w spoczynku, po wysiłku oraz przy provokacji manewrem Valsalvy. U 11 z 12 pacjentów spoczynkowy gradient LVOT spadł poniżej 30 mmHg, a u wszystkich pacjentów LVEF utrzymywała się powyżej 50%. Dodatkowo zaobserwowano istotne obniżenie poziomu NT-proBNP

($p < 0,01$), spadek wskaźnika E/e' i objętości lewego przedsionka (ang. *Left Atrial Volume Index*, LAVI), a także redukcję grubości przegrody międzykomorowej z 17 mm do 15 mm po roku leczenia. Również subiektywna poprawa jakości życia była wyraźna – średni wynik KCCQ (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) wzrósł z 74,1 do 87,3 punktów, a dziewięciu pacjentów osiągnęło klasę I NYHA, czyli brak objawów. Mawakamten był dobrze tolerowany przez cały okres badania, bez poważnych działań niepożądanych związanych z sercem. Wyniki PIONEER-OLE nie tylko potwierdziły długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo mawakamtenu, ale również dostarczyły mocnych argumentów dla jego dalszego rozwoju klinicznego i zastosowania w praktyce [28, 29].

W lipcu 2020 roku FDA przyznała mawakamtenowi status terapii przełomowej w leczeniu HOCM. Status ten przyznawany jest terapiom przeznaczonym do leczenia poważnych lub zagrażających życiu schorzeń, w przypadku których dostępne dane kliniczne wskazują na potencjał leku do istotnej poprawy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Decyzja agencji była efektem obiecujących wyników badań klinicznych, potwierdzających skuteczność mawakamtenu w redukcji objawów, poprawie czynności serca oraz jakości życia pacjentów z HOCM [30,31].

Badanie EXPLORER-HCM

W sierpniu 2020 roku opublikowano wyniki badania fazy III EXPLORER-HCM, największego dotychczas randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania oceniającego skuteczność mawakamtenu u pacjentów z objawową, HOCM. Do badania włączono 251 pacjentów w klasie NYHA II–III z mierzalnym gradientem LVOT ≥ 50 mmHg. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej mawakamten lub placebo, z możliwością dostosowania dawki (2,5–15 mg) w zależności od poziomu LVEF, stężenia leku oraz resztkowego gradientu LVOT. Pierwszorzędnym punktem końcowym była złożona poprawa wydolności wysiłkowej i klasy czynnościowej NYHA, definiowana jako wzrost VO_2 o $\geq 1,5$ ml/kg/min z równoczesną poprawą NYHA o co najmniej jeden stopień, lub wzrost VO_2 o $\geq 3,0$ ml/kg/min bez pogorszenia NYHA. Po 30 tygodniach leczenia główny punkt końcowy osiągnęło 37% pacjentów z grupy mawakamtenu vs. 17% z grupy placebo ($p = 0,0005$). mawakamten wykazał również korzystny wpływ na szereg drugorzędowych punktów końcowych – zaobserwowano istotną redukcję gradientów LVOT (w spoczynku, po Valsalvie i wysiłku), poprawę klasy NYHA, poprawę jakości życia (KCCQ),

zmniejszenie duszności oraz obniżenie poziomów biomarkerów stresu sercowego: NT-proBNP i wyskokczącej troponiny I. Istotne zmiany zaobserwowano także w testach wysiłkowych układu sercowo-płucnego (ang. *Cardiopulmonary Exercise Testing*, CPET), m.in. w VE/VCO₂, PETCO₂, czasie trwania wysiłku i innych parametrach submaksymalnych. W grupie mawakamtenu istniała korelacja między poprawą parametrów wysiłkowych a redukcją NT-proBNP, co nie występowało w grupie placebo. Większość pacjentów kontynuowała leczenie beta-blokerami lub blokerami kanału wapniowego; stosowanie dyzopiramidu było niedozwolone. 97% pacjentów ukończyło badanie, a lek był dobrze tolerowany. Dawkowanie dostosowywano tak, aby utrzymać LVEF ≥50%, co potwierdziło bezpieczny profil hemodynamiczny mawakamtenu. Wyniki badania EXPLORER-HCM dostarczyły silnych dowodów na skuteczność mawakamtenu w poprawie wydolności fizycznej, łagodzeniu objawów oraz poprawie jakości życia pacjentów z HOCM, torując drogę do jego rejestracji jako terapii ukierunkowanej przyczynowo [32, 33].

W kwietniu 2022 roku FDA zatwierdziła *Camzyos* (mawakamten) do leczenia dorosłych pacjentów z HOCM klasy II–III według NYHA, w celu poprawy wydolności wysiłkowej i łagodzenia objawów. Decyzja ta opierała się na wynikach badania EXPLORER-HCM, w którym 37% pacjentów leczonych mawakamtenem osiągnęło istotną klinicznie poprawę w porównaniu do 17% w grupie placebo. *Camzyos* uzyskał także status terapii przełomowej oraz leku sierociego, podkreślając jego innowacyjność i znaczenie w leczeniu rzadkiej, potencjalnie zagrażającej życiu choroby [34].

W kwietniu 2023 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) przy Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) wydał pozytywną opinię w sprawie dopuszczenia do obrotu mawakamtenu w Unii Europejskiej. Preparat został zarekomendowany do stosowania u dorosłych pacjentów z objawową HOCM klasy II–III według klasyfikacji NYHA, w celu poprawy wydolności fizycznej oraz łagodzenia objawów choroby. *Camzyos*, dostępny w postaci kapsułek o dawkach 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 15 mg. Decyzja EMA opierała się na wynikach dwóch randomizowanych badań fazy III, które wykazały, że mawakamten w sposób istotny statystycznie poprawia wydolność wysiłkową (VO₂ max) oraz zmniejsza potrzebę zabiegów redukcji przegrody u pacjentów z HOCM w porównaniu z placebo. Po zatwierdzeniu przez Komisję Europejską, szczegółowe dane dotyczące stosowania leku zostały udostępnione w Europejskim Rapocie Oceny Publicznej (EPAR), obejmującym również Charakterystykę Produktu

Leczniczego (ChPL) dla wszystkich języków państw członkowskich UE [35, 36].

NOWE WSKAZANIA I BADANIA

Na podstawie danych literaturowych przeprowadzono w 2024 roku meta-analizę, której celem było porównanie skuteczności różnych powszechnie stosowanych leków w leczeniu pacjentów z HCM. Do przeglądu włączono 17 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 1133 pacjentów.

W analizie uwzględniono leki o różnorodnych mechanizmach działania, m.in. perheksylinę, ranolazynę, spironolakton, trimetazydynę, losartan, atorwastatynę, kandesartan, N-acetylocysteinę, walsartan oraz mawakamten. Ocenie poddano szereg klinicznych wskaźników skuteczności, takich jak szczytowe zużycie tlenu (PVO_2), poziom NT-pro-BNP, wskaźnik masy lewej komory (ang. *Left Ventricular Mass Index* LVMI), LAVI, stosunek E/e' , maksymalna grubość ściany lewej komory oraz frakcja wyrzutowa (LVEF). Aby ocenić prawdopodobieństwo skuteczności każdego z spośród badanych leków użyto wyniki przedstawiono w zakresie od 0% do 100% w skali „SUCRA” - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *The surface under the cumulative ranking curve*, SUCRA).

Wyniki metaanalizy wykazały, że perheksylina (99,9% według SUCRA) oraz mawakamten (74,6%) istotnie zwiększały wartość PVO_2 w porównaniu z placebo, wskazując na poprawę wydolności tlenowej i funkcji hemodynamicznej serca. W zakresie redukcji NT-pro-BNP, LVMI, LAVI oraz stosunku E/e' , jedynie mawakamten osiągnął statystycznie istotne efekty terapeutyczne, co świadczy o jego kompleksowym wpływie na parametry obciążenia objętościowego i funkcji rozkurczowej.

Mawakamten, kandesartan oraz walsartan przyczyniły się do zmniejszenia maksymalnej grubości ściany lewej komory, przy czym kandesartan osiągnął najlepszy wynik w tym zakresie (98,5%), następnie walsartan (66,0%), mawakamten (54,0%), placebo (15,6%). Perheksylina z kolei wyróżniała się najwyższą skutecznością w poprawie PVO_2 z wynikiem (99,9%), następnie mawakamten (74,6%), placebo (43,1%), spironolakton (15,2%). Żaden z analizowanych leków nie wykazał istotnego statystycznie wpływu na frakcję wyrzutową lewej komory. Obserwowane w niektórych przypadkach obniżenie frakcji wyrzutowej wymaga dalszych badań i obserwacji.

Mawakamten jako jedyny lek wykazał znaczące i wielowymiarowe korzyści kliniczne w niemal wszystkich ocenianych parametrach (z wyjątkiem LVEF):

- poprawił ≥ 1 klasę czynnościową NYHA,
- zredukował szczytowy gradient w LVOT,
- zredukował poziom NT-pro-BNP.

Mawakamten wykazuje w tej analizie najbardziej kompleksowe i statystycznie istotne działanie terapeutyczne w leczeniu objawowej HCM, w porównaniu z innymi uwzględnionymi lekami. W świetle powyższych danych nowy inhibitor miozyny sercowej stanowi obecnie najbardziej obiecującą opcję farmakologiczną modyfikującą przebieg HCM [37, 38, 39].

PODSUMOWANIE

HCM jest jedną z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych chorób serca [1, 2, 4]. Dotychczasowe terapie HCM skupiały się głównie na łagodzeniu objawów, ale nie prowadziły do regresji przerostu serca ani modyfikowania naturalnego przebiegu choroby [6, 7]. Mawakamten, innowacyjny selektywny inhibitor miozyny sercowej, stanowi przełom w leczeniu tej choroby. Działa poprzez selektywne i odwracalne zmniejszenie liczby aktywnych główek miozyny, co redukuje nadmierną kurczliwość mięśnia sercowego, poprawiając parametry hemodynamiczne i przywracając prawidłową funkcję sarkomeru [19, 21]. Został zatwierdzony przez FDA w 2022 roku do leczenia objawowej postaci HCM w klasie II–III [17, 18].

Opisywany lek wykazuje wysoką selektywność wobec miozyny sercowej, co ogranicza jego działanie na inne układy narządowe, co stanowi przewagę nad poprzednimi, mniej specyficznymi terapiami. Badania kliniczne, takie jak PIONEER-HCM i EXPLORER-HCM, wykazały jego skuteczność w redukcji gradientu LVOT, poprawie wydolności wysiłkowej oraz jakości życia pacjentów [23, 32, 33]. Dodatkowo, długoterminowe badania wykazały znaczną poprawę parametrów hemodynamicznych i zmniejszenie objawów, takich jak duszność, a także obniżenie poziomów NT-proBNP, co wskazuje na potencjał leku do poprawy jakości życia pacjentów z HCM [28, 29].

Nowy inhibitor miozyny sercowej okazał się również bezpieczny i dobrze tolerowany, co zostało potwierdzone zarówno w badaniach fazy 2, jak i w badaniach rozszerzonych [26, 27]. Jego skuteczność w leczeniu HOCM została doceniona przez FDA, która nadała mu status terapii przełomowej w 2020 roku [30, 31]. Ponadto, w 2023 roku EMA wydała pozytywną opinię w sprawie dopuszczenia mawakamtenu do obrotu w Unii Europejskiej, co stanowi ważny krok w kierunku szerokiego zastosowania tego leku w praktyce klinicznej [35, 36].

Mawakamten jest obiecującym lekiem, który dzięki swojemu specyficznemu i innowacyjnemu działaniu na miozynę sercową, otwiera nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu HCM, oferując pacjentom realną szansę na poprawę funkcji serca i jakości życia. Dalsze badania będą kluczowe dla pełnej oceny długoterminowych korzyści związanych z jego stosowaniem.

REFERENCJE

1. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e558-e631. doi:10.1161/CIR.0000000000000937
2. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
3. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(23):e1239-e1311. doi:10.1161/CIR.0000000000001250
4. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Sabater-Molina M, Oliva-Sandoval MJ, Gimeno JR, Bonacasa B. Current therapies for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):8-23. doi:10.1002/ehf2.14142
5. Pinto G, Chiarito M, Puscas T, et al. Comparative Influences of Beta blockers and Verapamil on Cardiac Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2025;235:9-15. doi:10.1016/j.amjcard.2024.10.029
6. Iavarone M, Monda E, Vritz O, et al. Medical treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: An overview of current and emerging therapy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2022;115(10):529-537. doi:10.1016/j.acvd.2022.06.003
7. Topriceanu CC, Field E, Boleti O, Cervi E, Kaski JP, Norrish G. Disopyramide is a safe and effective treatment for children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2023;371:523-525.

doi:10.1016/j.ijcard.2022.09.044

8. Fifer MA. Choice of Septal Reduction Therapies and Alcohol Septal Ablation. *Cardiol Clin.* 2019;37(1):83-93. doi:10.1016/j.ccl.2018.08.009
9. Iavarone M, Monda E, Vritz O, et al. Medical treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: An overview of current and emerging therapy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2022;115(10):529-537. doi:10.1016/j.acvd.2022.06.003
10. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science.* 2016;351(6273):617-621. doi:10.1126/science.aad3456
11. Iavarone M, Monda E, Vritz O, et al. Medical treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: An overview of current and emerging therapy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2022;115(10):529-537. doi:10.1016/j.acvd.2022.06.003
12. The myosin mesa and a possible unifying hypothesis for the molecular basis of human hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(1):64-72. doi:10.1042/BST20140324
13. McNamara JW, Li A, Dos Remedios CG, Cooke R. The role of super-relaxed myosin in skeletal and cardiac muscle. *Biophys Rev.* 2015;7(1):5-14. doi:10.1007/s12551-014-0151-5
14. Kalinski JK, Xu B, Boyd R, et al. Novel Cardiac Myosin Inhibitor Therapy for Hypertrophic Cardiomyopathy in Adults: A Contemporary Review. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 2024;24(5):591-602. doi:10.1007/s40256-024-00667-z
15. Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human β -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(35):E8143-E8152. doi:10.1073/pnas.1809540115
16. Trivedi DV, Adhikari AS, Sarkar SS, Ruppel KM, Spudich JA. Hypertrophic cardiomyopathy and the myosin mesa: viewing an old disease in a new light. *Biophys Rev.* 2018;10(1):27-48. doi:10.1007/s12551-017-0274-6
17. Kawas RF, Anderson RL, Ingle SRB, Song Y, Sran AS, Rodriguez HM. A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle. *J Biol Chem.* 2017;292(40):16571-16577.

doi:10.1074/jbc.M117.776815

18. Woodland M, Al-Horani RA. New Era: Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2023;21(2):78-83. doi:10.2174/1871525721666221019095218
19. Nag S, Gollapudi SK, Rio CL del, Spudich JA, McDowell R. Mavacamten, a precision medicine for hypertrophic cardiomyopathy: From a motor protein to patients. *Sci Adv.* Published online July 2023. doi:10.1126/sciadv.abo7622
20. Schmid M, Toepfer CN. Cardiac myosin super relaxation (SRX): a perspective on fundamental biology, human disease and therapeutics. *Biol Open.* 2021;10(2):bio057646. doi:10.1242/bio.057646
21. Sitbon YH, Diaz F, Kazmierczak K, Liang J, Wangpaichitr M, Szczesna-Cordary D. Cardiomyopathic mutations in essential light chain reveal mechanisms regulating the super relaxed state of myosin. *J Gen Physiol.* 2021;153(7):e202012801. doi:10.1085/jgp.202012801
22. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivotto I. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2023;44(44):4622-4633. doi:10.1093/eurheartj/ehad637
23. Jacoby D, Lester S, Owens A, et al. Reduction in left ventricular outflow tract gradient with mavacamten (myk-461) in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients (pioneer-hcm). *JACC.* 2018;71(11_Supplement):A644-A644. doi:10.1016/S0735-1097(18)31185-9
24. Heitner SB, Jacoby D, , et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):741-748. doi:10.7326/M18-3016
25. MyoKardia, Inc. A Phase 2 Open-Label Pilot Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of MYK-461 in Subjects With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *clinicaltrials.gov*; 2021. Accessed April 14, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02842242>
26. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic

- Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(21):2649-2660. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.064
27. Camzyos (mavacamten) FDA Approval History. *Drugs.com.* Accessed April 14, 2025. <https://www.drugs.com/history/camzyos.html>
 28. Masri A, Lester SJ, Stendahl JC, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mavacamten in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results of the PIONEER-OLE Study. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(8):e030607. doi:10.1161/JAHA.123.030607
 29. Bristol-Myers Squibb. An Open-Label Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Previously Enrolled in Study MYK-461-004 (PIONEER). *clinicaltrials.gov*; 2025. Accessed April 14, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03496168>
 30. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Accessed April 14, 2025. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214998>
 31. MyoKardia Announces Receipt of Breakthrough Therapy Designation from FDA for Mavacamten for the Treatment of Symptomatic, Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy - *Drugs.com MedNews.* *Drugs.com.* Accessed April 14, 2025. https://www.drugs.com/clinical_trials/myokardia-announces-receipt-breakthrough-therapy-designation-fda-mavacamten-symptomatic-obstructive-18749.html
 32. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, Elliott PM, Olivotto I. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2023;44(44):4622-4633. doi:10.1093/eurheartj/ehad637
 33. 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. *The Lancet.* 2020;396(10253):759-769. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X
 34. FDA approves new drug to improve heart function in adults with rare heart condition | FDA. Accessed April 14, 2025. <https://www.fda.gov/>

- drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-drug-improve-heart-function-adults-rare-heart-condition
35. DeVries JH, Irs A, Hillege HL. The European Medicines Agency assessment of mavacamten as treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3492-3494. doi:10.1093/eurheartj/ehad429
36. Lancellotti P, de Marneffe N, Scheen A. [Mavacamten (Camzyos®) : first myosin modulator for obstructive hypertrophic cardiomyopathy treatment]. *Rev Med Liege*. 2024;79(2):120-128.
37. Shang E, Tan H. Comparison of Drug Therapy Efficacy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Network Meta-Analysis. *Am J Cardiol*. 2024;226:97-107. doi:10.1016/j.amjcard.2024.07.007
38. Kim MK, Kim B, Lee JY, et al. Tissue Doppler-derived E/e' ratio as a parameter for assessing diastolic heart failure and as a predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2013;28(1):35-44. doi:10.3904/kjim.2013.28.1.35
39. Salanti G, Nikolakopoulou A, Efthimiou O, Mavridis D, Egger M, White IR. Introducing the Treatment Hierarchy Question in Network Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2021;191(5):930-938. doi:10.1093/aje/kwab278

WERYCYGUAT JAKO INNOWACYJNA STRATEGIA LECZENIA NIEWYDOLNOŚCI SERCA

**Mateusz Gołębiowski, Nina Jankowska, Tymoteusz Borowski,
Maria Zimoń, Joanna Bogacz, Aleksandra Dziegciarz**

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

Abstrakt: Werycyguat jest nowym, bezpośrednim stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy guanylowej. Działa w obrębie szlaku tlenu azotu – rozpuszczalna cyklaza guanylowa – cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP). Lek ten prowadzi do podniesienia stężenia cGMP, które jest obniżone u pacjentów z niewydolnością serca. Zwiększenie stężenia cGMP przyczynia się do poprawy funkcji układu sercowo-naczyniowego. Werycyguat został zatwierdzony do stosowania w leczeniu niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, gdzie wykazuje korzystny wpływ na rokowanie pacjentów oraz zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zgonu. Werycyguat jest obecnie stosowany jako istotny nowy filar postępowania terapeutycznego w leczeniu niewydolności serca, a jego odmienny, unikalny mechanizm działania czyni go cennym uzupełnieniem standardowej terapii. Z uwagi na rosnącą liczbę chorych pacjentów oraz ograniczenia dotychczasowych opcji terapeutycznych, werycyguat stanowi obiecującą perspektywę dla dalszego rozwoju zindywidualizowanego leczenia niewydolności serca.

Słowa kluczowe: cykliczny guanozynomonofosforan, niewydolność serca, werycyguat

Abstract: Vericiguat is a novel, direct stimulator of soluble guanylate cyclase (sGC). It acts within the nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway. This drug increases cGMP levels, which are typically reduced in patients with heart failure. Elevated cGMP concentrations contribute to improved cardiovascular function. Vericiguat has been approved for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction, where it demonstrates a beneficial effect on patient prognosis and reduces the risk of hospitalization and death. It is currently used as a key new pillar in the therapeutic management of heart failure, and its distinct, unique mechanism of action makes it a valuable complement to standard therapy. Given the growing number of affected patients and the limitations of existing treatment options, vericiguat offers a promising perspective for the further development of individualized heart failure therapy.

Keywords: cyclic guanosine monophosphate, heart failure, vericiguat

WSTĘP

Zaburzenia i choroby układu sercowo-naczyniowego są aktualnie istotnym obciążeniem dla zdrowia publicznego na całym świecie. Już w latach 80. i 90. XX wieku odnotowano szczególny wzrost liczby pacjentów z niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF). W Stanach Zjednoczonych Ameryki w ciągu 10 lat był to ponad dwukrotny wzrost z 111 000 w 1984 r. do 270 000 w 1994 r. [1]. Z biegiem lat problem narastał i zaczęto w nim dostrzegać globalne zagrożenie zdrowotne. Oszacowano, że już w 2017 na HF cierpiało ponad 64 mln osób na całym świecie, a liczba ta ciągle wzrastała [2, 3]. W odpowiedzi na rosnącą skalę zjawiska, HF została precyzyjnie zdefiniowana, a klasyfikacje i wytyczne terapeutyczne były sukcesywnie rozwijane. HF określamy jako stan, w którym nieprawidłowa czynność serca prowadzi do zmniejszenia pojemności minutowej w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek lub też odpowiednia pojemność minutowa zostaje utrzymana kosztem zwiększonego ciśnienia napełniania, co skutkuje występowaniem objawów klinicznych [4]. Szczególną cechą kliniczną, będącą równocześnie jednym z kryteriów podziału HF, jest frakcja wyrzutowa (ang. *ejection fraction*, EF). Jest to miara procentowej objętości lewej komory, która jest wypompowywana z serca podczas każdego skurczu. Pacjenci z HF i EF większym lub równym 50%, 41%–49%, mniejszym lub równym 40%, są odpowiednio klasyfikowani do rodzajów HF:

- HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) – $EF \geq 50\%$,
- HF z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (*heart failure with mid-range ejection fraction*, HFmrEF) – $EF 41\text{--}49\%$,
- HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), – $EF \leq 40\%$. Spośród opisanych fenotypów HF, HFrEF stanowi najpoważniejsze zagrożenie dla życia pacjentów.

Jej przyczynowość oraz korelacje z innymi czynnikami i chorobami są bardzo szerokie. Oddziałują na siebie w kontekście społecznym, ekonomicznym i środowiskowym (rycina 1.) [5].



Rycina 1. Model syndemiczny zastosowany do niewydolności serca. GDMT - leczenie zgodne z wytycznymi (ang. *guideline-directed medical therapy*); HCM – kardiomiopatia przerostowa (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*); TTR – transtyretyna (ang. *transthyretin*), *heart failure* - niewydolność serca, *public policy* - polityka publiczna, *organizational* - organizacyjny, *community* - wspólnota, *interpersonal* - interpersonalny, *individual* – indywidualny, *systemic racism* - systemowy rasizm, *discrimination* - dyskryminacja, *chronic stress* - przewlekły stres, *access to care* - dostęp do opieki zdrowotnej, *care delivery* - świadczenie opieki, *use of GDMT and advanced therapies* - wykorzystanie terapii zgodnych z wytycznymi i terapii zaawansowanych, *socio-behavioral factors* - czynniki społeczno-behavioralne, *self efficacy* - poczucie własnej skuteczności, *health literacy* - świadomość zdrowotna, *childhood experiences* - doświadczenia z dzieciństwa, *family structure* - struktura rodziny, *social isolation* - izolacja społeczna, *multimorbidity* - współwystępowanie chorób, *asthma* - astma, *cancer* - rak, *musculoskeletal diseases* - choroby układu mięśniowo-szkieletowego, *mental illness* - choroby psychiczne, *cardiovascular risk factors* - czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, *obesity* - otyłość, *diabetes* - cukrzyca, *sedentarity* - siedzący tryb życia, *smoking* - palenie tytoniu, *hyperlipidemia* - hiperlipidemia, *emerging risk factors* - nowo identyfikowane czynniki ryzyka, *TTR-related cardiac amyloidosis* - amyloidozę serca związana z TTR, *HCM genetic profile* - genetyczny profil HCM, *multi-omics* - badania wielopoziomowe, *structural factors* - czynniki strukturalne, *food insecurity* - brak bezpieczeństwa żywnościowego, *food deserts* - pustynie żywnościowe, *neighborhood safety and walkability* - bezpieczeństwo i możliwość poruszania się po okolicy, *poverty* - ubóstwo, *housing* - warunki mieszkaniowe, *underemployment* - niepełne zatrudnienie [5]

W ostatnich latach, wobec ograniczeń klasycznych terapii i niezaspokojonych potrzeb pacjentów, szczególną uwagę zwrócono na nowatorskie podejścia farmakologiczne i potrzebę opracowania nowych metod leczenia HF. Jednym z przełomowych osiągnięć w tej dziedzinie było wprowadzenie werycyguatu – pierwszego doustnego stymulatora rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (ang. *soluble guanylate cyclase*, sGC). W styczniu 2021 lek został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) do stosowania w celu ograniczenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF u dorosłych pacjentów z objawową HF i EF lewej komory poniżej 45%, którzy przebyli niedawno hospitalizację z powodu zaostrzenia HF lub wymagali ambulatoryjnego leczenia dożylnymi diuretykami. Werycyguat stanowi odpowiedź na potrzebę rozszerzenia opcji terapeutycznych w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, u których mimo stosowania standardowego leczenia nadal obserwuje się progresję choroby [6].

CHARAKTERYSTYKA WERYCYGUATU I JEGO ROLA W LECZENIU HF

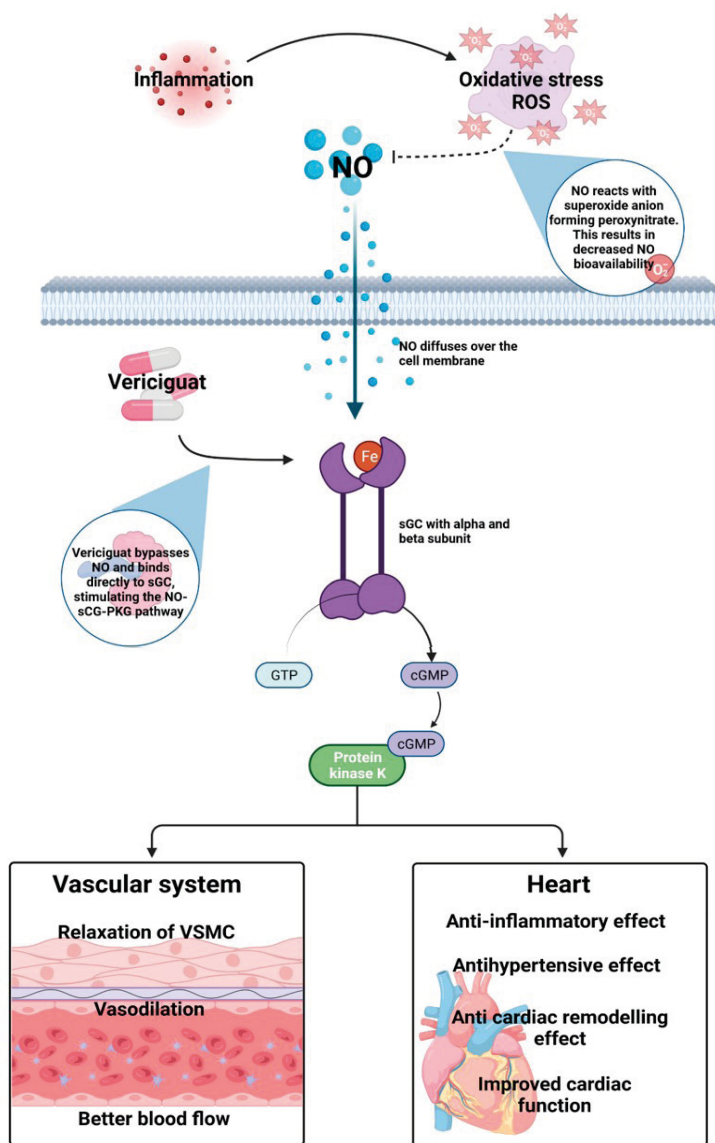
Werycyguat z chemicznego punktu widzenia jest związkiem lipofilnym o słabym charakterze zasadowym. Wyróżnia się niską rozpuszczalnością w roztworach obojętnych, ale wykazuje wysoką przenikalność przez błony biologiczne, co umiejscawia go w klasie II systemu klasyfikacji biofarmaceutyków (ang. *Biopharmaceutics Classification System*, BCS) [7]. Podobnie jak jego poprzednik riocyguat, używany w leczeniu nadciśnienia płucnego, werycyguat jest kolejnym lekiem należącym do grupy stymulatorów sGC. Bierze zatem udział w szlaku sygnalizacyjnym tlenu azotu (ang. *nitric oxide*, NO), sGC oraz cyklicznego guanozynomonofosforanu (ang. *cyclic guanosine monophosphate*, cGMP) [8].

Zaburzenia w obrębie mechanizmu kaskady sygnałowej NO – sGC - cGMP powodują zmiany w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego, sercowo-płucnego oraz sercowo-nerkowego. Czynniki te odgrywają istotną rolę w patogenezie przewlekłej HF. W przebiegu choroby obserwuje się zmniejszoną dostępność NO oraz obniżoną aktywność funkcjonalną sGC, co prowadzi do upośledzenia transdukcji sygnału opisywanego szlaku. Rezultatem omawianej nieprawidłowości jest niedobór cGMP, który przyczynia się do aktywacji procesów zapalnych w śródbłonku, dysfunkcji mięśnia sercowego oraz zaburzeń funkcji naczyń krwionośnych [10].

Interakcja NO z sGC prowadzi do konformacyjnej aktywacji enzymu, co skutkuje przekształceniem guanozynotrifosforanu (ang. *guanosine triphosphate*,

GTP) w cGMP. Powstałe cGMP oddziałuje z licznymi wewnątrzkomórkowymi celami, w tym z kanałami jonowymi regulowanymi cGMP, fosfodiesterazami (ang. *phosphodiesterase*, PDE) oraz z kinazami białkowymi G zależnymi od cGMP (ang. *cGMP-dependent protein kinases*, PKG1 i PKG2) [11, 12, 13].

cGMP pełni zasadniczą rolę w utrzymaniu prawidłowego napięcia naczyń krwionośnych, a także wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające i przeciwwłóknieniowe, wspomagając tym samym homeostazę tkanek [14]. Jego niedobór obserwowany w HF przyczynia się do progresji choroby i stanowi cel terapeutyczny w nowoczesnych strategiach leczenia, takich jak stosowanie stymulatorów sGC, czyli werycyguatu [15]. Mechanizm działania leku opiera się na dwóch głównych mechanizmach modulujących szlak sygnałowy NO–sGC–cGMP. Po pierwsze farmakologiczna, selektywna stymulacja werycyguatem enzymu sGC, nawet przy niskim stężeniu NO, prowadzi do zwiększenia stężenia cGMP w komórkach docelowych, co wywołuje efekt wazodylatacyjny, poprawia regulację napięcia naczyń i wpływa korzystnie na funkcję mięśnia sercowego [14, 16]. Po drugie, stabilizuje kompleks nitrozylo-hemowy (ang. *nitrosyl-heme complex*) enzymu, co zwiększa jego wrażliwość na dostępny NO. Dzięki temu złożonemu i ukierunkowanemu działaniu, werycyguat stanowi nowoczesne narzędzie farmakologiczne umożliwiające przywrócenie zaburzonej sygnalizacji NO–sGC–cGMP, kluczowej dla utrzymania homeostazy układu sercowo-naczyniowego [17]. W ten sposób wykazuje działanie przeciwpzerostowe, prowadząc do redukcji przerostu mięśnia sercowego wywołanego przewlekłym przeciążeniem ciśnieniowym. Ograniczenie przerostu komorowego sprzyja zahamowaniu, a w niektórych przypadkach również odwróceniu niekorzystnej przebudowy strukturalnej mięśnia sercowego. To z kolei przekłada się na poprawę jego funkcji skurczowej i rozkurczowej. Ponadto, poprzez relaksację mięśni gładkich naczyń krwionośnych, lek obniża obwodowy opór naczyniowy i zmniejsza obciążenie następce lewej komory. Wspiera mechanikę serca i ułatwia jego pracę w warunkach zmniejszonego oporu przepływu krwi, co stabilizuje stan pacjentów z HFrEF (rycina 2.) [18].



Rycina 2. Wpływ werycyguatu na szlak NO-sGC-cGMP. GTP - guanozynotrifosforan; PKG - kinaza białkowa G (ang. *protein kinase G*), ROS - reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*), VSMC - komórka mięśni gładkich naczyń (ang. *vascular smooth muscle cell*), *inflammation* - stan zapalny, *oxidative stress* - stres oksydacyjny, *NO reacts with superoxide anion forming peroxynitrate. this results in decreased no bioavailability* - NO reaguje z anionem nadadtlenkowym, tworząc nadadtlenozotyn. prowadzi to do zmniejszenia biodostępności NO, *NO diffuses over the cell membrane* - NO dyfunduje przez błonę komórkową, *vericiguat bypasses no and binds directly to sgc, stimulating the NO-sGC-PKG pathway* - werycyguat omija NO i wiąże się bezpośrednio z sGC, stymulując szlak NO-sGC-PKG, *sGC with alpha and beta subunit* - sGC z podjednostką alfa i beta, *vascular system* - układ naczyniowy, *relaxation of VSMC* - rozkurcz VSMC, *vasodilation* - rozszerzenie naczyń krwionośnych, *better blood flow* - lepszy przepływ krwi, *heart* - serce, *anti-inflammatory effect* - działanie przeciwzapalne, *antihypertensive effect* - działanie przeciwnadciśnieniowe, *anti cardiac remodelling effect* - działanie przeciwko przebudowie mięśnia sercowego, *improved cardiac function* - poprawiona funkcja serca, [19]

Werycyguat nie jest podawany samodzielnie jako bezpośredni lek w terapii HF, a raczej jako część leczenia skojarzonego. Preparatami leczniczymi pierwszego rzutu są zwykle inne klasy leków o potwierdzonej skuteczności klinicznej, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACEI), antagoniści receptora angiotensyny z inhibitorem neprylizyny (ang. *angiotensin receptor–neprilysin inhibitors*, ARNI), beta-adrenolityki (ang. *beta-adrenolytics*), antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA) oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*, SGLT-2). Opisywany stymulator sGC stanowi kolejny filar leczenia lub jest uzupełnieniem terapii [20, 21]. Warto też wspomnieć o jego cechach farmakokinetycznych, które są bardzo sprzyjające obciążonym pacjentom z wielochorobowością i polipragmazją, szczególnie wrażliwym na przyjmowanie nowych leków i ich potencjalne interakcje. Werycyguat jest podawany doustnie w dawkach 2,5-10 mg raz dziennie i wykazuje wysoką biodostępność na poziomie 93% po przyjęciu z posiłkiem. Charakteryzuje się szybkim wchłanianiem – maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 1–4 godzin. Wyróżnia się długim, około 30-godzinnym czasem półtrwania. Co istotne, u dorosłych pacjentów z HFrEF, nie ma konieczności dostosowywania dawki w zależności od masy ciała, wieku, płci, pochodzenia etnicznego, ani rasy [22]. Nie wchodzi też w znaczące interakcje z innymi lekami stosowanymi w HF. Jego stosowanie nie jest zalecane w populacji pediatrycznej [23].

BADANIA KLINICZNE, ZASTOSOWANIE, BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA

Werycyguat był oceniany w szeregu badań klinicznych, pod kątem skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji w populacji pacjentów z HF. Najważniejsze dane i wnioski zostały przedstawione poniżej.

W badaniu randomizowanym SOCRATES- PRESERVED (ang. *The Soluble Guanylate Cyclase Stimulator in Heart Failure with preserved EF Study*), przeprowadzonym w latach 2013-2015, wzięło udział 632 pacjentów pochodzących z Europy, Ameryki Północnej i Azji. Określano tolerancję i optymalny zakres dawek u osób z HFpEF. Badanie oceniało wpływ werycyguatu na stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP), objętość lewego przedsionka (ang. *left atrial volume*, LAV) oraz jakość życia u pacjentów z HFpEF. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w NT-proBNP ani LAV po 12 tygodniach leczenia. Poprawę jakości życia oceniano za pomocą kwestionariusza KCCQ (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score*), w którym

odnotowano zależną od czasu i dawki, klinicznie istotną poprawę ≥ 5 punktów. Werycyguat wykazał pozytywny wpływ na jakość życia i był dobrze tolerowany, mimo braku istotnych zmian w parametrach klinicznych [24, 25]. Uzyskane wyniki stanowiły podstawę do dalszych badań, tym razem skoncentrowanych na ocenie potencjalnych korzyści ze stosowania go u pacjentów z HFrEF, w związku tym, że niedobór NO może nie odgrywać kluczowej roli w patogenezie HFpEF [26]. Dodatkowo, porównując dostępne wyniki z innych badań klinicznych z zastosowaniem werycyguatu - VICTORIA (ang. *Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) oraz VITALITY-HFpEF (ang. *Vericiguat to Improve Physical Functioning in Daily Living Activities of Patients With HFpEF*), ustalono, że nowy sGC uzyskał znacznie lepszą skuteczność w leczeniu HFrEF niż HFpEF [27].

Badanie VICTORIA

Bardzo ważnym studium naukowym okazało się międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie VICTORIA. W ramach projektu klinicznego obejmującego 5050 pacjentów z HFrEF, 2526 uczestników zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej doustny stymulator sGC, a 2524 osoby do grupy placebo. Mediana okresu leczenia i obserwacji wyniosła 10,8 miesiąca. Werycyguat, jako uzupełnienie leczenia standardowego, doprowadził do 10% względnej redukcji ryzyka wystąpienia pierwotnego złożonego punktu końcowego skuteczności, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca, w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z HFrEF po niedawnym epizodzie dekomensacji. Wartość ta przekłada się na bezwzględną redukcję ryzyka o 4,2% [28, 29].

Stosowanie werycyguatu u pacjentów z obniżoną funkcją nerek

Dysfunkcja nerek, pogorszenie ich funkcji oraz hiperkaliemia należą do częstych współistniejących zaburzeń u pacjentów z HFrEF, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby. Leki modulujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (ang. *renin–angiotensin–aldosterone system*, RAAS), takie jak antagoniści receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*, ARB), ACEI, ARNI i MRA, stanowią podstawę terapii w tej grupie chorych. Ich stosowanie wymaga jednak ścisłego monitorowania czynności nerek i stężenia potasu, a ich skuteczność może być ograniczona przy współistniejących zaburzeniach czynności nerek lub hiperkaliemii. W badaniu VICTORIA werycyguat był podawany w populacji chorych zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną funkcją nerek. Uwzględ-

niono również pacjentów z wartością wskaźnika eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² – poziomym, który koreluje z mniej korzystnym rokowaniem. Parametry pogorszenia czynności nerek nie wykazywały różnic między grupami, a efekty zmian w funkcji nerek u pacjentów przyjmujących doustny sGC były zbliżone do placebo. Ponadto nie zaobserwowano wzrostu stężenia potasu, a pozytywny skutek leczenia HFrEF został zachowany. Powyższe obserwacje stanowią podstawę do rozważenia nowego stymulatora sGC jako opcji terapeutycznej możliwej do zastosowania niezależnie od stopnia upośledzenia czynności nerek oraz obecności hiperkaliemii [30, 31].

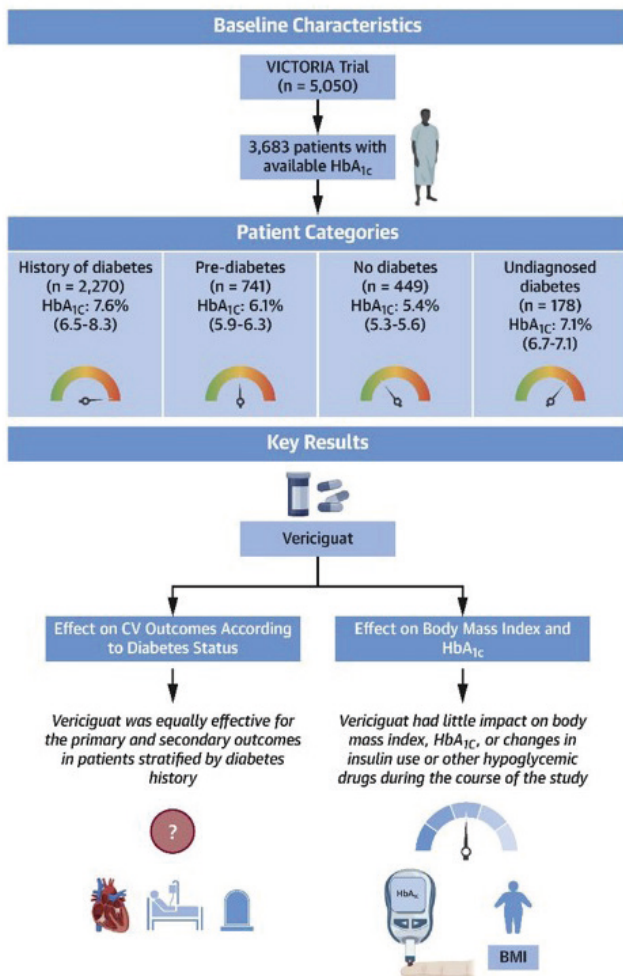
Wpływ cukrzycy typu 2 na wyniki leczenia werycyguatem

Cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 diabetes mellitus*, T2DM) stanowi istotny czynnik negatywnie wpływający na stan kliniczny pacjentów z HFrEF. Celem przeprowadzonej analizy wyników badania VICTORIA była ocena wpływu T2DM u uczestników na skuteczność terapeutyczną werycyguatu w podgrupach pacjentów z T2DM i bez niej. Werycyguat, w porównaniu z placebo, istotnie redukował ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z postępującą HFrEF, niezależnie od współistnienia T2DM (rycina 3.) [32].

Działania niepożądane i przeciwwskazania

Czas ekspozycji badanej populacji na werycyguat wynosił 1 rok, a maksymalny sięgał około 2,6 roku. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były niedociśnienie oraz niedokrwistość. Niedociśnienie wystąpiło u 16% pacjentów leczonych werycyguatem i u 15% pacjentów otrzymujących placebo, natomiast niedokrwistość odnotowano odpowiednio u 10% i 7% pacjentów. W pojedynczych przypadkach odnotowano białkomocz, objawy grypopodobne oraz zapalenie nosogardła. Nie wystąpiły jednak zgony ani ciężkie działania niepożądane. Werycyguat pozostaje przeciwwskazany u chorych jednocześnie stosujących inne stymulatory sGC. Ogólny profil bezpieczeństwa leku oceniono jako korzystny, z dobrą tolerancją w populacji pacjentów z HFrEF [33].

CENTRAL ILLUSTRATION: Vericiguat and Cardiovascular Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status



Khan MS, et al. JACC Heart Fail. 2024;12(10):1750-1759.

Rycina 3. Weryciguat, a wyniki sercowo-naczyniowe u pacjentów z HF w zależności od wyjściowego stanu cukrzycowego, CV – sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*), *central illustration* - ilustracja centralna, *vericiguat and cardiovascular outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status* - weryciguat i wyniki sercowo-naczyniowe u pacjentów z niewydolnością serca w zależności od wyjściowego stanu cukrzycowego, *baseline characteristics* - cechy wyjściowe, *patients with available Hba1c* - pacjenci z dostępnym wynikiem Hba1c, *patient categories* - kategorie pacjentów, *history of diabetes* - przebyta cukrzyca, *pre-diabetes* - stan przedcukrzycowy, *no diabetes* - brak cukrzycy, *undiagnosed diabetes* - nierozpoznana cukrzyca, *key results* - kluczowe wyniki, *effect on CV outcomes according to diabetes status* - wpływ na wyniki CV w zależności od stanu cukrzycowego, *vericiguat was equally effective for the primary and secondary outcomes in patients stratified by diabetes history* - weryciguat był równie skuteczny w odniesieniu do wyników pierwotnych i wtórnych u pacjentów pogrupowanych według historii cukrzycy, *effect on body mass index and Hba1c* - wpływ na wskaźnik masy ciała i Hba1c, *vericiguat had little impact on body mass index, Hba1c, or changes in insulin use or other hypoglycemic drugs during the course of the study* - weryciguat miał niewielki wpływ na wskaźnik masy ciała, Hba1c ani zmiany w stosowaniu insuliny lub innych leków hipoglikemizujących w trakcie badania, [32]

PORÓWNANIE Z INNYMI LEKAMI DZIAŁAJĄCYMI NA SZLAK NO - SGC - CGMP

Nowy stymulator sGC, wykazuje odmienny mechanizm działania w porównaniu z innymi terapiami ukierunkowanymi na szlak NO–sGC–cGMP, takimi jak donory NO, inhibitory PDE typu 5, ACEI, ARB oraz ARNI. Donory NO inicjują działanie w początkowym etapie szlaku NO–sGC–cGMP, dostarczając NO niezbędny do aktywacji sGC. Werycyguat natomiast umożliwia syntezę cGMP nawet w warunkach ograniczonej biodostępności NO oraz nasilonego stresu oksydacyjnego. W odróżnieniu od inhibitorów PDE5, które działają w końcowej części szlaku, przedłużając działanie cGMP poprzez zahamowanie jego degradacji, werycyguat bezpośrednio aktywuje enzym sGC, prowadząc do zwiększenia stężenia cGMP. ARNI zwiększają poziom cGMP poprzez pośrednie zahamowanie degradacji peptydów natriuretycznych przez neprylizynę, a werycyguat działa na zasadzie innego mechanizmu. Bezpośrednio stymulując sGC, znacznie podnosi stężenie cGMP wewnątrz komórek [34]. Werycyguat wyróżnia się też korzystniejszym profilem farmakologicznym i klinicznym w porównaniu z innymi lekami bezpośrednio działającymi na sGC. Riocyguat z powodu znacznie krótszego okresu półtrwania, jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego, ale nie w HF. Cinacyguat nie wykazał skuteczności klinicznej u pacjentów z HF [35, 36, 37].

NOWE WSKAZANIA I BADANIA

W ostatnim czasie rośnie zainteresowanie potencjalnym rozszerzeniem wskazań terapeutycznych dla werycyguatu oraz oceną jego skuteczności w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przykład stanowi retrospektywna analiza danych 64 pacjentów z HFrEF leczonych werycyguatem w szpitalu w Kyushu (Japonia) w latach 2021–2023. Mediana czasu obserwacji wynosiła 266 dni. Stwierdzono istotne obniżenie stężenia peptydu natriuretycznego typu B(ang. *B-type natriuretic peptide*, BNP), poprawę sprzężenia (ang. *coupling*) między prawą komorą, a tętnicą płucną oraz odwrócenie niekorzystnej przebudowy lewej komory. Efekty te były obserwowane niezależnie od pogorszenia (ang. *worsening*) HF oraz niezależnie od zastosowania pełnej terapii poczwórnej, obejmującej beta-bloker, ACEI/ARB/ARNI, MRA i inhibitory SGLT2. Dane te wskazują, że wcześnie wdrożenie werycyguatu może stanowić istotną strategię terapeutyczną w zapobieganiu niekorzystnym zmianom strukturalnym obu komór serca u chorych

z HFrEF, również u tych, którzy nie osiągnęli pełnego schematu leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi [38].

Wstępne dane sugerują, że opisywany nowoczesny lek stosowany w leczeniu HFrEF może również przynosić korzyści pacjentom z zaawansowaną HF, u których zastosowano mechaniczne wspomaganie lewej komory (ang. *left ventricular assist device*, LVAD), takie jak HeartMate3. Przykładem jest retrospektywne badanie z 2025, obejmujące 8 pacjentów z LVAD, którzy byli leczeni werycyguatem. Mediana czasu obserwacji wynosiła 254 dni. Nie wystąpiły żadne zgony ani działania niepożądane związane ze stosowaną terapią, lek był dobrze tolerowany. Ponadto zaobserwowano ogólną poprawę wskaźników klinicznych t.j. redukcję ciśnienia zaklinowania oraz wzrost RVSWI (ang. *right ventricular stroke work index*). Są to jednak pojedyncze wyniki i aby potwierdzić skuteczność zastosowania nowego stymulatora sGC należy przeprowadzić więcej badań [39].

Obecnie prowadzone są też nowe projekty badawcze: VICTOR (ang. *Vericiguat Global Study in Participants with Chronic Heart Failure*), gdzie oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo werycyguatu u pacjentów z przewlekłą HFrEF bez niedawnej dekompensacji oraz VALOR obejmujące populację pediatryczną z HF spowodowaną ogólnoustrojową dysfunkcją skurczową lewej komory [40].

PODSUMOWANIE

Werycyguat stanowi innowacyjną, zatwierdzoną strategię terapeutyczną w leczeniu HF u dorosłych pacjentów z objawową HF i EF lewej komory poniżej 45%. Jego skuteczność została potwierdzona w badaniu VICTORIA w którym odnotowano 4,2% redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z niedawnym epizodem dekompensacji [6, 41]. Lek ten zyskał uznanie jako nowy filar lub uzupełnienie do aktualnych standardów postępowania, szczególnie w sytuacjach, gdy dotychczasowe wytyczne nie zapewniają zadowalającej skuteczności terapeutycznej [42, 43].

Jego odmienny mechanizm działania w stosunku do innych leków stosowanych w HF, polegający na bezpośredniej i selektywnej stymulacji enzymu sGC, przywraca zaburzoną sygnalizację w szlaku NO–sGC–cGMP, która odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowego funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego [16, 33].

Nowy stymulator sGC wyróżnia się korzystnym profilem biofarmaceutycznym farmakokinetycznym i farmakodynamicznym. Możliwość podawania raz

dziennie, brak konieczności monitorowania laboratoryjnego w celu dostosowania dawki, długi czas półtrwania, a także brak wpływu na równowagę elektrolitową, czynią go obiecującą i bezpieczną opcją do stosowania w codziennej praktyce klinicznej. Ponadto skuteczna aktywacja szlaku NO–sGC–cGMP, przy niskim odsetku działań niepożądanych, minimalnym wpływie na ciśnienie tętnicze, oraz brak rozwoju tolerancji, stanowią istotne zalety tego leku. Uwzględniając dodatkowo niski profil interakcji lekowych, werycyguat może odgrywać istotną rolę w rozszerzonym schemacie leczniczym u pacjentów wysokiego ryzyka, obciążonych wielochorobowością i polifarmakoterapią [7, 22, 40, 36]. W rezultacie poszerza on zakres możliwości terapeutycznych i przyczynia się do ograniczenia ryzyka progresji HF [44, 45].

Obserwowane korzyści terapeutyczne pozostają niezależne od obecności współistniejącej T2DM, stopnia upośledzenia funkcji nerek czy zastosowania pełnej terapii zgodnej z aktualnymi wytycznymi, co również przemawia za szerokim zakresem bezpieczeństwa stosowania leku [32].

Wstępne dane dotyczące pacjentów z urządzeniami LVAD sugerują potencjalną skuteczność terapii stymulatorem sGC także w tej populacji chorych. Dalszym kierunkiem rozszerzenia wskazań działania werycyguatu jest jego wcześnie włączenie do strategii leczniczej niezależnie od pełnej intensyfikacji leczenia zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Lek może przyczyniać się do odwrócenia niekorzystnej przebudowy serca i poprawy parametrów hemodynamicznych u pacjentów z HFrEF. Obie potencjalne możliwości wymagają jednak potwierdzenia w badaniach z większą liczbą uczestników [38,39].

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa i skuteczności werycyguatu zostanie poszerzona dzięki trwającym badaniom klinicznym, w tym badaniu VICTOR, obejmującym dorosłych pacjentów z przewlekłą HFrEF bez niedawnej dekompensacji, oraz badaniu VALOR, prowadzonemu w populacji pediatrycznej z HF spowodowaną dysfunkcją skurczową lewej komory [40].

REFERENCJE

1. Braunwald E. Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1360-1369. doi:10.1056/NEJM199711063371906
2. 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

3. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
4. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. doi:10.1002/ejhf.2115
5. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 2021;128(10):1421-1434. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
6. Trujillo ME, Ayalasomayajula S, Blaustein RO, Gheyas F. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci*. 2023;16(12):2458-2466. doi:10.1111/cts.13677
7. Becker C, Boettcher M, Muenster U, Loewen S, Lobmeyer M, Mueck W. Results from in vitro and in vivo studies evaluating the bioavailability, effects of food, and administration as crushed tablet suspension on vericiguat pharmacokinetics. *AAPS Open*. 2022;8(1):16. doi:10.1186/s41120-022-00063-4
8. Rüdebusch J, Benkner A, Nath N, et al. Stimulation of soluble guanylyl cyclase (sGC) by riociguat attenuates heart failure and pathological cardiac remodelling. *Br J Pharmacol*. 2022;179(11):2430-2442. doi:10.1111/bph.15333
9. Sandner P, Vakalopoulos A, Hahn MG, Stasch JP, Follmann M. Soluble guanylate cyclase stimulators and their potential use: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2021;31(3):203-222. doi:10.1080/13543776.2021.1866538
10. Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, et al. Soluble GC stimulators and activators: Past, present and future. *Br J Pharmacol*. 2024;181(21):4130-4151. doi:10.1111/bph.15698
11. Kang Y, Liu R, Wu JX, Chen L. Structural insights into the mechanism of human soluble guanylate cyclase. *Nature*. 2019;574(7777):206-210. doi:10.1038/s41586-019-1584-6

12. Horst BG, Yokom AL, Rosenberg DJ, et al. Allosteric activation of the nitric oxide receptor soluble guanylate cyclase mapped by cryo-electron microscopy. *eLife*. 2019;8:e50634. doi:10.7554/eLife.50634
13. Adler J, Kuret A, Längst N, Lukowski R. Targets of cGMP/cGKI in Cardiac Myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;75(6):494-507. doi:10.1097/FJC.0000000000000817
14. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:225-247. doi:10.1007/164_2016_100
15. Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(14):1847-1855. doi:10.1080/14656566.2021.1937121
16. Fritsch A, Meyer M, Blaustein RO, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Vericiguat. *Clin Pharmacokinet*. 2024;63(6):751-771. doi:10.1007/s40262-024-01384-1
17. Russo P, Vitiello L, Milani F, et al. New Therapeutics for Heart Failure Worsening: Focus on Vericiguat. *J Clin Med*. 2024;13(14):4209. doi:10.3390/jcm13144209
18. Chiles R, Al-Horani RA. Vericiguat: A New Hope for Heart Failure Patients. *Cardiovasc Ther*. 2022;2022:1554875. doi:10.1155/2022/1554875
19. Sahana U, Wehland M, Simonsen U, Schulz H, Grimm D. A Systematic Review of the Effect of Vericiguat on Patients with Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11826. doi:10.3390/ijms241411826
20. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
21. Rao VN, Diez J, Gustafsson F, et al. Practical Patient Care Considerations With Use of Vericiguat After Worsening Heart Failure Events. *J Card Fail*. 2023;29(3):389-402. doi:10.1016/j.cardfail.2022.10.431

22. Fritsch A, Meyer M, Blaustein RO, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Vericiguat. *Clin Pharmacokinet.* 2024;63(6):751-771. doi:10.1007/s40262-024-01384-1
23. Xia J, Hui N, Tian L, et al. Development of vericiguat: The first soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator launched for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Biomed Pharmacother.* 2022;149:112894. doi:10.1016/j.biopha.2022.112894
24. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1119-1127. doi:10.1093/eurheartj/ehw593
25. Spertus J, Peterson E, Conard MW, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J.* 2005;150(4):707-715. doi:10.1016/j.ahj.2004.12.010
26. Cruz L, Ryan JJ. Nitric Oxide Signaling in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(3):341-343. doi:10.1016/j.jacbts.2017.05.004
27. Chen C, Lv J, Liu C. Vericiguat in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction: a patient-level, pooled meta-analysis of VITALITY-HFpEF and VICTORIA. *Front Endocrinol.* 2024;15. doi:10.3389/fendo.2024.1335531
28. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-1893. doi:10.1056/NEJMoa1915928
29. Trujillo ME, Ayalasomayajula S, Blaustein RO, Gheyas F. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* 2023;16(12):2458-2466. doi:10.1111/cts.13677
30. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455-469. doi:10.1093/eurheartj/ehz386

31. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1313-1321. doi:10.1002/ejhf.2221
32. Khan MS, Butler J, Young R, et al. Vericiguat and Cardiovascular Outcomes in Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Insights From the VICTORIA Trial. *JACC Heart Fail.* 2024;12(10):1750-1759. doi:10.1016/j.jchf.2024.05.007
33. Kang C, Lamb YN. Vericiguat: A Review in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 2022;22(4):451-459. doi:10.1007/s40256-022-00538-5
34. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:225-247. doi:10.1007/164_2016_100
35. Li L, Zhang W, Lin F, et al. Synthesis and biological evaluation of pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-yl pyrimidine derivatives as sGC stimulators for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur J Med Chem.* 2019;173:107-116. doi:10.1016/j.ejmech.2019.04.014
36. Xia J, Hui N, Tian L, et al. Development of vericiguat: The first soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator launched for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Biomed Pharmacother.* 2022;149:112894. doi:10.1016/j.biopha.2022.112894
37. Gheorghiade M, Greene SJ, Filippatos G, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator: results from the randomized, controlled, phase IIb COMPOSE programme in acute heart failure syndromes. doi:10.1093/eurjhf/hfs093
38. Hashimoto T, Yoshitake T, Suenaga T, et al. Effectiveness of Vericiguat on right ventricle to pulmonary artery uncoupling associated with heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2024;415:132441. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132441
39. Elad B, Lee C, Baranowska J, et al. Vericiguat Experience in Durable Left Ventricular Assist Device Patients. *Artif Organs.* Published online March 31, 2025. doi:10.1111/aor.14971

40. Fritsch A, Meyer M, Blaustein RO, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Vericiguat. *Clin Pharmacokinet.* 2024;63(6):751-771. doi:10.1007/s40262-024-01384-1
41. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-1893. doi:10.1056/NEJMoa1915928
42. Rao VN, Diez J, Gustafsson F, et al. Practical Patient Care Considerations With Use of Vericiguat After Worsening Heart Failure Events. *J Card Fail.* 2023;29(3):389-402. doi:10.1016/j.cardfail.2022.10.431
43. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
44. Chen C, Lv J, Liu C. Vericiguat in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction: a patient-level, pooled meta-analysis of VITALITY-HFpEF and VICTORIA. *Front Endocrinol.* 2024;15. doi:10.3389/fendo.2024.1335531
45. Trujillo ME, Ayalasomayajula S, Blaustein RO, Gheys F. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science. doi:10.1111/cts.13677

ANDROGENY W ZAPOBIEGANIU NADCIŚNIENIU U MĘŻCZYZN - WYBRANE NACZYNIA KRWIONOŚNE

Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias, Aleksandra Korus, Eliza Barczyk

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

Abstrakt: Androgeny to główne męskie hormony płciowe powstające przede wszystkim w nadnerczach i gonadach u obu płci. Stężenie ich w zakresach fizjologicznych wpływa korzystnie na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Niedobór lub nadmiar może skutkować zaburzeniami metabolicznymi, prowadząc do wystąpienia tzw. zespołu metabolicznego oraz dodatkowych schorzeń w obrębie układu krwionośnego, jak miażdżyca. Wazodylatacyjny wpływ androgenów na śródbłonek oraz komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych umożliwia regulowanie ciśnienia krwi na poziomie całego organizmu, a szczególnie w obrębie tętniczki doprowadzającej nerki, zapobiegając uszkodzeniom wymienionego organu i rozwojowi nadciśnienia. Mechanizm ten może zapobiegać niekorzystnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz rozwojowi arteriosklerozy. Przedstawiono przegląd literatury na temat korelacji prawidłowego stężenia męskich hormonów płciowych ze zmniejszeniem sztywności naczyń krwionośnych.

Słowa kluczowe: androgeny, naczynia krwionośne, nadciśnienie tętnicze, wazodylatacja

Abstract: Androgens are the primary male sex hormones, produced mainly in the adrenal glands and gonads in both sexes. Their physiological concentrations have a beneficial effect on the functioning of the cardiovascular system. A deficiency or excess can lead to metabolic disturbances, resulting in the development of the so-called metabolic syndrome and additional disorders within the circulatory system, such as atherosclerosis. Vasodilatory effect of androgens on the endothelium and vascular smooth muscle cells enables the regulation of blood pressure throughout the body, particularly within the renal afferent arteriole, thereby preventing damage to the kidney and the development of hypertension. This mechanism may help prevent adverse cardiovascular events and the progression of atherosclerosis. A review of the literature is presented concerning the correlation between normal levels of male sex hormones and the reduction of arterial stiffness.

Keywords: androgens, arterial hypertension, blood vessels, vasodilation

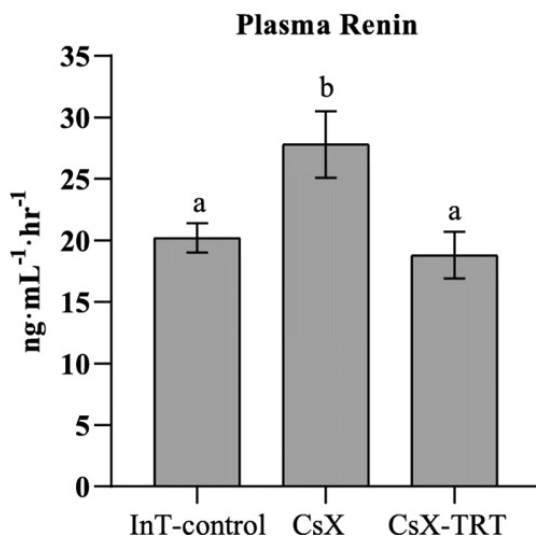
MODULACJA NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Testosteron jest związkiem rozszerzającym naczynia krwionośne, działającym bezpośrednio poprzez specyficzne receptory androgenowe śródbłónka naczyń lub poprzez niezależne od receptora, szybko działające mechanizmy niegenomowe, które prawdopodobnie obejmują otwarcie kanałów wapniowych i potasowych [1]. Rozluźnienie naczyń krwionośnych wywołane przez androgeny jest spowodowane blokowaniem kanałów wapniowych sterowanych napięciem L-VOCC (ang. *Long voltage-operated calcium channels*), a w mniejszym stopniu blokowaniem szlaków sygnałowych opartych na receptorach α -adrenergicznych, wywołujących wazokonstrykcję [2]. Testosteron posiada co najmniej 2 szlaki regulacyjne rozkurczu naczyń. Mechanizm ten jest warunkowany poprzez oddziaływanie na L-VOCC i wzmożenie produkcji cAMP warunkując wzrost stężenia jonów wapniowych. 5β -dihydrotestosteron 5β -DHT (ang. *5 β -dihydrotestosterone*) działa wyłącznie poprzez sterowanie napięciem L-VOCC [3]. Innym mechanizmem jest konwersja L-cysteiny do siarkowodoru na poziomie wzmożenia aktywności enzymu, a nie jego ekspresji. Wytworzony H_2S oddziałuje na kanały potasowe, przyczyniając się do rozszerzenia naczyń krwionośnych [4]. Selektowna aktywacja receptora androgenowego NR3C4 sugeruje, że biosynteza H_2S w tkance naczyniowej dodatkowo wymaga wytworzenia potrójnego kompleksu pomiędzy cystationiną-gamma liazą, NR3C4 i białkiem szoku termicznego hsp90 (ang. *heat shock protein 90*), który był preferencyjnie aktywowany u mężczyzn, prowadząc do syntezy większej ilości H_2S niż u kobiet [5]. Nadciśnienie wywołane niedotlenieniem na dużych wysokościach jest powiązane ze wzrostem stężenia angiotensyny-2 oraz endoteliny-1. Wskaźnikiem wzrostu obu substancji jest jądrowy czynnik oddechowy NRF1 (ang. *nuclear respiratory factor 1*). Suplementacja testosteronem w stanie niedotlenienia zmniejsza ciśnienie krwi oraz tłumi ekspresję NRF1 in vivo i in vitro, zmniejszając poziomy angiotensyny-2 i endoteliny-1, gdzie w grupie wykastrowanych szczurów dochodziło do zjawisk odwrotnych. Dowodzi to, iż fizjologiczne stężenie testosteronu zapobiega nadciśnieniu wywołanemu niedotlenieniem [6]. Niski poziom testosteronu jest powiązany z dysfunkcją mikrokrążenia i spadkiem elastyczności tętnic, o czym świadczy obniżony wskaźnik przekrwienia reaktywnego palców RHI (ang. *reactive hyperemia index*) i zwiększone odbicie fali USG [7].

NACZYNIA NERKI

Testosteron nie ma wpływu na niezmienione tętniczki doprowadzające nerki mysiej, jednak w momencie zwężenia do około 30% światła naczynia przez działanie noradrenaliną, po podaniu hormonu dochodzi do rozszerzenia naczyń proporcjonalnie do zastosowanej dawki. Średnia produkcja NO przez ścianę tętniczek doprowadzających wzrosła przy zastosowaniu roztworu testosteronu. W obecności inhibitora NO efekt wazodylatacyjny testosteronu został znacznie ograniczony, co sugeruje mechanizm działania hormonu zależny od tlenu azotu (II) [8]. W przypadku niedokrwienia nerki suplementacja testosteronem zmniejsza stężenie kreatyniny w osoczu o 30% oraz białkomocz o 54%. Zwiększa także przepływ krwi przez rdzeń zewnętrzny w uszkodzonej nerce i zmniejsza poziom nerkowego TNF- α i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*). W przypadku samców wykastrowanych szczurów wzrost kreatyniny w osoczu oraz stężenia cząsteczki uszkodzenia nerek KIM-1 (ang. *kidney injury molecule-1*) były zdecydowanie większe niż u grupy kontrolnej, suplementowanej testosteronem lub leczonej anastrozolem – inhibitorem aromatazy [9]. Patil i współpracownicy w podobnym badaniu rozszerzyli infuzję testosteronu po reperfuzji nerki u samców szczurów na różne stężenia. Niska dawka (20 $\mu\text{g/kg}$) zmniejszała kreatyninę w osoczu, zwiększyła wydalanie azotanów i azotynów, zwiększała wewnątrznerkową IL-10 i zmniejszała wewnątrznerkowy TNF- α , gdy dawka 50 $\mu\text{g/kg}$ nie zmniejszała kreatyniny i TNF- α , ale zwiększała IL-10. Największa dawka (100 $\mu\text{g/kg}$) zwiększała znacząco IL-10 i jako jedyna zwiększała stężenie TNF- α , co w tym przypadku wskazuje na korzystne działanie względnie małych ilości, gdy zwiększanie stężenia pogarsza otrzymywane wyniki aż do niekorzystnego wpływu dawki 100 $\mu\text{g/kg}$ [10]. Poprzez zmniejszenie ekspresji układu renina-angiotensyna-aldosteron i zwiększone rozszerzenie naczyń krwionośnych endogenne androgeny w modelu szczurzym wykazują działanie przeciwnadciśnieniowe. Dodatkowo terapia zastępcza testosteronem TRT (ang. *testosterone replacement therapy*) u wykastrowanych szczurów doprowadziła do zmniejszenia stężenia reniny w osoczu względem wykastrowanych osobników [11]. Testosteron wywiera wpływ na czynność nerek, szczególnie na modulację przepływu krwi i filtrację nerkową, działanie przeciwzapalne oraz interakcje z mechanizmami zaangażowanymi we włóknienie i postępujące uszkodzenie [12]. W przypadku terapii deprywacji androgenowej, która jest jedną z metod leczenia raka stercza, dochodzi do upośledzenia rozszerzalności naczyń krwionośnych, szczególnie nerkowych. Konsekwencją obniżonego stężenia

testosteronu jest negatywny wpływ na czynność kanalików nerkowych, mogą doprowadzić do niewydolności nerek. Zjawisko to ulega odwróceniu w momencie zaprzestania stosowania terapii [13].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono stężenie reniny w osoczu u samców szczurów Sprague-Dawley. InT-control – grupa kontrolna, CsX – grupa obustronnie wykastrowana, CsX-TRT – grupa obustronnie wykastrowana z TRT [11]

AORTA

Niedobór testosteronu spowodowany kastracją szczurów wywołuje wzmożoną apoptozę tkanek aorty i wzrost markerów uszkodzenia powodując martwicę, częściową utratę komórek śródbłónka i wystąpienie zwyrodnienia śluzowego z deformacją błony sprężystej. W grupie samców leczonych niską dawką testosteronu dochodzi do złagodzenia uszkodzeń naczyń poprzez wpływ na szlak sygnałowy PI3K/AKT i znaczącej redukcji martwicy oraz zwyrodnienia błony sprężystej. Tymczasem podczas podaży dużej ilości hormonu odnotowano ciężką martwicę, zwyrodnienie śluzowe wraz ze wzmożeniem deformacji błony sprężystej i śródbłónka [14]. Androgeny w zależności od formy są w stanie z różnym efektem wpływać na rozszerzanie aorty. Rozluźnienie skurczu spowodowane podaniem KCl było największe w przypadku podania 5 β -DHT, a efekt był odwracany po wypłukaniu go ze światła naczyń. Testosteron rozluźnił skurcz 3,15-raza słabiej, jednak w przypadku, gdy skurcz był wywoływany noradrenaliną, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy działaniem

obu hormonów [15]. W innym badaniu w aorcie szczurzej dokonano zwężenia naczynia poprzez roztwór KCl i osobno otwieraczem kanałów wapniowych BAY. Maksymalne skurcze nie różniły się istotnie od siebie. Pełne rozluźnienie naczyń było obserwowane po 10-15 minutach od podania testosteronu i nie wpłynęło ono na możliwości kurczliwe tętnicy, ponieważ po przepłukaniu światła naczynia i przy powtórnym podaniu środków zwężających uzyskany skurcz był podobny do poprzedniego. Ciekawym wydaje się fakt, iż pomimo takiego samego efektu maksymalnego rozluźnienia w obu próbach, to IC₅₀ dla tętnic skurczonych przez KCl było istotnie wyższe, niż uzyskane z tętnic skurczonych przez BAY [16]. Tromboksan A2 jest powiązany z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie [17]. Stężenie tromboksanu u mężczyzn leczonych terapią deprywacji androgenów było odwrotnie skorelowane ze stężeniem testosteronu i bezpośrednio skorelowane ze stężeniem glukozy. Efektem było zmniejszenie rozluźnienia śródbłonna aorty i wrażliwości mięśni gładkich na NO, a także doprowadziło to do zwiększenia wazokonstrykcji wywołanej przez noradrenalinę [18].

NACZYNIA PŁUCNE

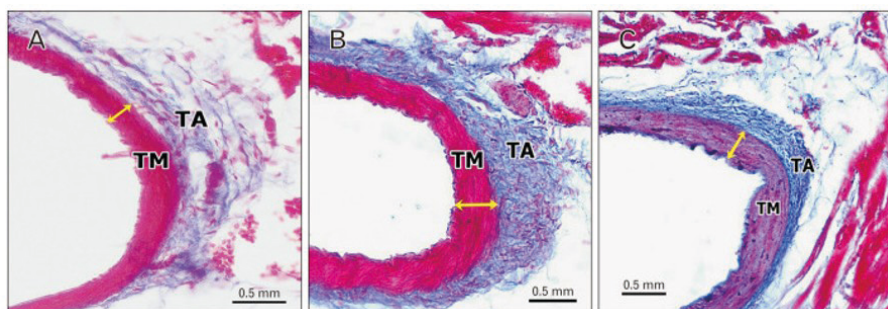
Testosteron wywołuje szybkie rozszerzenie naczyń krwionośnych w wyizolowanych ludzkich naczyniach płucnych obu płci, jednak znacząco mocniej w przypadku tętnic pobranych od mężczyzn, niezależnie od wielkości oraz funkcji śródbłonna. Istotne rozszerzenie naczyń krwionośnych jest obserwowane już przy podaniu stężenia 10 nM w tętnicach płucnych, a maksymalną odpowiedź uzyskiwano przy stężeniu 100 μM. Tętnice, szczególnie te o mniejszej średnicy oraz ogólnie tętnice wykazują większą wrażliwość na niższe stężenie testosteronu niż naczynia o większym świetle i żyły. Zjawisko to występuje tylko przy zakresie stężenia fizjologicznego w tętnicach oporowych płuc i tętnicach płucnych o dobrej kondycji śródbłonna [19].

NACZYNIA WIEŃCOWE

Efekt rozluźniający ścianę naczyń krwionośnych jest obserwowany w naczyniach wieńcowych modelów psich przy zastosowaniu testosteronu, jak i bezpośrednio jego metabolitów: 5β-DHT oraz 5α-dihydrotestosteronu (5α-DHT). Największą siłą rozkurczającą cechuje się 5β-DHT, następnie 5α-DHT, a na końcu testosteron. W badaniu tym sprawdzana także była wrażliwość na androgeny

tętnicy udowej i odpiszczelowej, gdzie jednak tętnica wieńcowa charakteryzowała się największą czułością na podawane hormony, co może sugerować potrzebę dalszego badania w celu wykorzystania zależności w leczeniu chorych na chorobę wieńcową oraz zawał serca mężczyzn [20]. Na tętnicach wieńcowych pobranych od owiec testosteron rozszerzał naczynia wieńcowe w grupie wyizolowanych tętnic samczych, gdy w przypadku tętnic wyizolowanych z samic, efekt był obserwowany w naczyniach z usuniętym śródbłonkiem [21]. Mechanizm rozszerzenia naczyń wieńcowych jest skutkiem wzmożenia aktywności kanału potasowego o dużej przewodności stymulowanego tlenkiem azotu. Testosteron zwiększył produkcję azotynów w tętnicach wieńcowych świń i wzmożył dodatkowo aż 15,5-krotnie ich akumulację [22]. W przypadku wymuszonego niedoboru hormonów wywołanego kastracją szczurów w celu oceny wpływu hormonalnej terapii zastępczej m.in. na relaksację łożyska naczyniowego naczyń wieńcowych, wyniki sugerują niezbędność testosteronu do prawidłowej pracy tętnic. Kastracja badanych gryzoni znacząco upośledza relaksację łożyska względem grupy leczonej fizjologicznym i ponadfizjologicznym stężeniem testosteronu. Dodatkowo TRT zwiększa rozszerzalność naczyń krwionośnych wywołanych bradykininą, co sugeruje synergistyczne działanie obu substancji [23]. Podobne doświadczenie na modelach szczurzych wykazuje hipotroficzną przebudowę naczyń samców po orchidektomii względem modelu kontrolnego. Zjawisku temu towarzyszy także wzrost skurczowego i średniego ciśnienia krwi u wykastrowanych szczurów [24]. Niedobór testosteronu występujący samoistnie lub z nadciśnieniem tętniczym zmniejsza średnicę zewnętrzną i powierzchnię przekroju poprzecznego naczyń tętnic wieńcowych. Dochodzi także do dośrodkowej, hipotroficzej przebudowy naczyń, która jest wzmacniana w grupie z nadciśnieniem [25]. Niezbędność testosteronu w prawidłowym funkcjonowaniu naczyń wieńcowych potwierdza częściowa odwracalność zmian naczyniowych, wynikająca ze wstrzyknięć testosteronu u wykastrowanych królików z hipogonadyzmem. Średnia grubość błony wewnętrznej tętnic wieńcowych była największa w grupie wykastrowanej – 0,488 mm, w grupie suplementowanej testosteronem wynosiła 0,440 mm, gdy w grupie kontrolnej była najmniejsza – 0,388 mm. Średnia gęstość komórek mięśni gładkich była istotnie niższa u wykastrowanych królików w porównaniu z grupą kontrolną, gdzie zależność ta została także odwrócona po iniekcji. Dodatkowo średnia gęstość włókien kolagenowych przydankowych była istotnie wyższa w grupie z hipogonadyzmem niż w pozostałych [26]. Stężenie testosteronu w surowicy jest ściśle powiązane z poziomami tlenu azotu w śródbłonku naczyń wieńcowych. U pacjentów z chorobą wieńcową jest ono na zdecydowanie niższym poziomie

względem grupy zdrowych mężczyzn. Sugeruje to udział w patogenezie dysfunkcji śródbłonna oraz może być pomocne w ocenie ciężkości choroby u pacjentów [27].



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono przekroje przez ścianę tętnic wieńcowych od królików kontrolnych (A), wykastrowanych (B), suplementowanych testosteronem (C).

TA (ang. *tunica media*) - błona przydankowa, TM (ang. *tunica adventitia*) - błona środkowa, IMT (ang. *intima-media thickness*) - grubość błony wewnętrznej i środkowej [26]

DYSKUSJA

Wpływ androgenów na układ sercowo-naczyniowy jest od wielu lat tematem sporów. Fizjologiczny zakres stężenia testosteronu, oprócz kontroli pracy gonad, zapobiega wystąpieniu zespołu metabolicznego u mężczyzn, obniża poziom markerów stanu zapalnego, a także poprawia reaktywność naczyń, szczególnie zapobiegając miażdżycy. Rosnący problem hipogonadyzmu będzie powodował zwiększoną ilość zdarzeń sercowo-naczyniowych, choć sprzeczne doniesienia co do ryzyka wystąpienia incydentów CVD (ang. *cardiovascular disease*) przy terapii zastępczej testosteronem są coraz częściej dementowane przez nowsze badania na większych grupach mężczyzn z pominięciem nienormalnych, wąskich grup mężczyzn stosujących doping anaboliczny. Niedobór testosteronu może powodować dysfunkcję śródbłonna poprzez zmniejszenie poziomu NO oraz regulację ekspresji i aktywności syntazy NO. Nie pozostaje obojętna także zdolność do leczenia dysfunkcji śródbłonna, szczególnie iż terapia TRT poprawia jego kondycję oraz biodostępność NO [28]. Stężenie wolnego testosteronu jest odwrotnie skorelowane ze skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem krwi u mężczyzn [29]. Właściwości wazodylatacyjne androgenów dają możliwość nowych sposobów leczenia stanów nagłych lub przewlekłych. Jedną z podstawowych metod leczenia nadciśnienia płucnego jest terapia rozszerzająca naczynia [30]. Innym przykładem są doniesienia sprzed prawie 70 lat, że śródnaczyniowe podanie testosteronu

łagodzi dusznicę bolesną [31]. Ze względu na możliwość przekształcania testosteronu w estradiol przez aromatazę lub w dihydrotestosteron przez 5α -reduktazę należy rozpatrywać wpływ na naczynia poprzez działanie obu szlaków metabolicznych [32].

REFERENCJE

1. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2013;217(3):R47-R71. Published 2013 May 7. doi:10.1530/JOE-12-0582
2. Isidoro L, Ferrer M, Perusquía M. Vasoactive androgens: Vasorelaxing effects and their potential regulation of blood pressure. *Endocr Res.* 2018;43(3):166-175. doi:10.1080/07435800.2018.1448868
3. Perusquía M. Androgens and Non-Genomic vascular responses in hypertension. *Biochem Pharmacol.* 2022;203:115200. doi:10.1016/j.bcp.2022.115200
4. Bucci M, Mirone V, Di Lorenzo A, et al. Hydrogen sulphide is involved in testosterone vascular effect. *Eur Urol.* 2009;56(2):378-383. doi:10.1016/j.eururo.2008.05.014
5. Brancaleone V, Vellecco V, Matassa DS, et al. Crucial role of androgen receptor in vascular H₂S biosynthesis induced by testosterone. *Br J Pharmacol.* 2015;172(6):1505-1515. doi:10.1111/bph.12740
6. Jiang S, Chen G, Yang Z, et al. Testosterone attenuates hypoxia-induced hypertension by affecting NRF1-mediated transcriptional regulation of ET-1 and ACE. *Hypertens Res.* 2021;44(11):1395-1405. doi:10.1038/s41440-021-00703-4
7. Corrigan FE 3rd, Al Mheid I, Eapen DJ, et al. Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and microvascular function. *Int J Cardiol.* 2015;194:94-99. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.065
8. Lu Y, Fu Y, Ge Y, Juncos LA, Reckelhoff JF, Liu R. The vasodilatory effect of testosterone on renal afferent arterioles. *Gend Med.* 2012;9(2):103-111. doi:10.1016/j.genm.2012.02.003

9. Soljancic A, Ruiz AL, Chandrashekar K, et al. Protective role of testosterone in ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;304(11):R951-R958. doi:10.1152/ajpregu.00360.2012
10. Patil CN, Wallace K, LaMarca BD, et al. Low-dose testosterone protects against renal ischemia-reperfusion injury by increasing renal IL-10-to-TNF- α ratio and attenuating T-cell infiltration. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(2):F395-F403. doi:10.1152/ajprenal.00454.2015
11. Hanson AE, Perusquia M, Stallone JN. Hypogonadal hypertension in male Sprague-Dawley rats is renin-angiotensin system-dependent: role of endogenous androgens. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):48. Published 2020 Aug 26. doi:10.1186/s13293-020-00324-5
12. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(7):740-749. doi:10.1038/ajh.2011.71][Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Lessons From the Testosterone Trials. *Endocr Rev.* 2018;39(3):369-386. doi:10.1210/er.2017-00234
13. Masuda H. Renal Impairment: A Major Adverse Event in Prostate Cancer Patients Treated With Androgen Deprivation Therapy. *Anticancer Res.* 2023 Jan;43(1):305-309. doi: 10.21873/anticancer.16164.
14. Zhao J, Liu GL, Wei Y, Jiang LH, Bao PL, Yang QY. Low-dose testosterone alleviates vascular damage caused by castration in male rats in puberty via modulation of the PI3K/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2016;14(3):2518-2526. doi:10.3892/mmr.2016.5562
15. Montaña LM, Calixto E, Figueroa A, Flores-Soto E, Carbajal V, Perusquia M. Relaxation of androgens on rat thoracic aorta: testosterone concentration dependent agonist/antagonist L-type Ca²⁺ channel activity, and 5 β -dihydrotestosterone restricted to L-type Ca²⁺ channel blockade. *Endocrinology.* 2008;149(5):2517-2526. doi:10.1210/en.2007-1288
16. Alvarez E, Cairrão E, Morgado M, Morais C, Verde I. Testosterone and cholesterol vasodilation of rat aorta involves L-type calcium channel inhibition. *Adv Pharmacol Sci.* 2010;2010:534184. doi:10.1155/2010/534184

17. Chen H. Role of thromboxane A2 signaling in endothelium-dependent contractions of arteries. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018;134:32-37. doi:10.1016/j.prostaglandins.2017.11.004
18. Álvarez-Maestro M, Eguibar A, Chanca P, et al. Androgen Deprivation Therapy in Patients With Prostate Cancer Increases Serum Levels of Thromboxane A2: Cardiovascular Implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:653126. Published 2021 Apr 13. doi:10.3389/fcvm.2021.653126
19. Rowell KO, Hall J, Pugh PJ, Jones TH, Channer KS, Jones RD. Testosterone acts as an efficacious vasodilator in isolated human pulmonary arteries and veins: evidence for a biphasic effect at physiological and supra-physiological concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(9):718-723. doi:10.1007/BF03346526
20. Perusquía M, Espinoza J, Montaña LM, Stallone JN. Regional differences in the vasorelaxing effects of testosterone and its 5-reduced metabolites in the canine vasculature. *Vascul Pharmacol.* 2012;56(3-4):176-182. doi:10.1016/j.vph.2012.01.008
21. Yıldırım E, Erol K. The effects of testosterone on isolated sheep coronary artery. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11(4):343-350. doi:10.5152/akd.2011.086
22. Deenadayalu V, Puttabyatappa Y, Liu AT, Stallone JN, White RE. Testosterone-induced relaxation of coronary arteries: activation of BKCa channels via the cGMP-dependent protein kinase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(1):H115-H123. doi:10.1152/ajpheart.00046.2011
23. Rouver WN, Delgado NT, Menezes JB, Santos RL, Moyses MR. Testosterone Replacement Therapy Prevents Alterations of Coronary Vascular Reactivity Caused by Hormone Deficiency Induced by Castration. *PLoS One.* 2015;10(8):e0137111. Published 2015 Aug 31. doi:10.1371/journal.pone.0137111
24. Jósvei A, Török M, Mátrai M, et al. Effects of Testosterone Deficiency and Angiotensin II-Induced Hypertension on the Biomechanics of Intramural Coronary Arteries. *J Sex Med.* 2020;17(12):2322-2330. doi:10.1016/j.jsxm.2020.09.003

25. Jósваи A, Török M, Mátrai M, et al. Effects of Testosterone Deficiency and Angiotensin II-Induced Hypertension on the Biomechanics of Intramural Coronary Arteries. *J Sex Med.* 2020;17(12):2322-2330. doi:10.1016/j.jsxm.2020.09.003
26. Anangwe D, Obimbo MM, Ongidi IH, Gichangi PB. Reversible effect of castration induced hypogonadism on the morphology of the left coronary arteries in adult male rabbits. *Anat Cell Biol.* 2024;57(1):61-69. doi:10.5115/acb.23.196
27. Akseh S, Karimi MA, Safaie N, et al. The serum levels of testosterone in coronary artery disease patients; relation to NO, eNOS, endothelin-1, and disease severity. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021;43(1):55-61. Published 2021 Sep 9. doi:10.1515/hmbci-2021-0026
28. Hotta Y, Kataoka T, Kimura K. Testosterone Deficiency and Endothelial Dysfunction: Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine, and Endothelial Progenitor Cells. *Sex Med Rev.* 2019;7(4):661-668. doi:10.1016/j.sxmr.2019.02.005
29. Yang Q, Li Z, Li W, et al. Association of total testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone, sex hormone-binding globulin, and hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(20):e15628. doi:10.1097/MD.00000000000015628
30. Corrigendum to: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal.* Published online February 23, 2023. doi:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad005
31. Hamm L. Propionian testosteronu w leczeniu dusznicy bolesnej. *J Clin Endocrinol* 2: 325–328, 1942
32. Liao CH, Lin FY, Wu YN, Chiang HS. Androgens inhibit tumor necrosis factor- α -induced cell adhesion and promote tube formation of human coronary artery endothelial cells. *Steroids.* 2012;77(7):756-764. doi:10.1016/j.steroids.2012.03.014

INNOWACYJNE PODEJŚCIE DO LECZENIA CUKRZYCY TYPU 2: CZY POST PRZERYWANY ZREWOLUCJONIZUJE TERAPIĘ METABOLICZNĄ?

Dawid Kolanko¹, Marek Kurowicz^{1,2}, Sara Wardenga³,
Zofia Zawadzka-Dyrkacz^{1,2}, Wiktoria Wójcik¹, Ola Wybraniec¹

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chirurgii Wad Rozwojowych Dzieci i Traumatologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Cukrzyca typu 2 (ang. *type 2 diabetes*, T2D) stanowi jeden z najpowszechniejszych problemów medycznych XXI wieku. Ze względu na wysoką zależność choroby od stylu życia, badania nad niefarmakologicznymi sposobami leczenia zajmują znaczną część uwagi badaczy. W ostatnich latach, popularną formą diety jest post przerywany (ang. *intermittent fasting*, IF). Opisano kilka różnych modyfikacji IF, jednak wspólnym dla nich mianownikiem są dwa okresy: okna żywieniowego oraz faza postu, czyli czas ograniczonego lub całkowitego wstrzymania się od spożywania kalorii. W literaturze obserwuje się rosnącą liczbę badań poświęconych wpływowi IF na skuteczność leczenia T2D. Szereg badań klinicznych dotyczących najczęściej stosowanych schematów IF wskazuje na korzystny wpływ tej strategii żywieniowej na parametry metaboliczne, takie jak glikemia na czczo, masa ciała, stężenie HbA1C oraz wartość wskaźnika HOMA-IR. Ciągłe ograniczenie energii (ang. *continuous calorie restriction*, CR) od wielu lat stanowi standardową metodę żywienia w leczeniu T2D, lecz dane sugerują, że IF może prowadzić do większej utraty masy ciała i porównywalnej poprawy parametrów metabolicznych. Zastosowanie postu przerywanego może umożliwić redukcję dawek, a nawet odstawienie leków przeciwcukrzycowych, jednak należy pamiętać o ryzyku wystąpienia hipoglikemii, szczególnie u osób stosujących insulinę i pochodne sulfonilomocznika. W związku z tym konieczne jest indywidualne dostosowanie dawek wybranych leków przyjmowanych w T2D oraz ścisły nadzór lekarski. IF może powodować również inne działania niepożądane, zwłaszcza u osób z chorobami współistniejącymi. Przed jego wdrożeniem przeprowadza się ocenę przeciwwskazań. Zastosowanie takich technologii jak system ciągłego monitorowania glikemii (ang. *continuous glucose monitoring*, CGM) umożliwia skuteczne monitorowanie glikemii, a co za tym idzie – zwiększa bezpieczeństwo IF. Obecnie nie ma oficjalnych wytycznych rekomendujących tę

formę leczenia T2D. Post przerywany jest stosowany jako forma uzupełnienia leczenia farmakologicznego, stanowiąc skuteczną alternatywę wobec innych modeli żywienia. IF posiada duży potencjał w leczeniu T2D, dlatego aby został uwzględniony w oficjalnych wytycznych, zaleca się dalsze prowadzenie badań spełniających wysokie standardy metodologiczne.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, odżywianie, post przerywany, zapobieganie cukrzycy

Abstract: Type 2 Diabetes (T2D) represents one of the most common medical problems of the 21st century. Due to the high dependence of the disease on lifestyle, research into non-pharmacological treatments occupies a large part of researchers' attention. A popular form of a diet in recent years is intermittent fasting (IF). Several different modifications of IF have been described, but the common denominator is the presence of two periods: a feeding window and a fasting period, which is a period of either limited or total abstinence from food intake. There is a growing number of studies in the literature dedicated to the impact of IF on the efficiency in T2D treatment. A series of clinical studies on the most commonly used IF regimens indicate a beneficial effect of this dietary strategy on metabolic parameters such as fasting glycaemia, body weight, HbA1C level or HOMA-IR index. Continuous energy restriction (CR) has been the standard dietary method for T2D treatment for many years, however data suggest that IF can lead to greater weight loss and comparable improvement of metabolic parameters. The use of intermittent fasting may allow for the reduction of a dose or even discontinuation of antidiabetic drugs. The risk of hypoglycaemia should be taken into consideration, especially among those who use insulin and sulphonylurea derivatives. Therefore, it is necessary to adjust individually the doses of selected medications taken in T2D and remain under the strict doctor's supervision. IF may also cause other side effects, especially in people with comorbidities. An assessment of contraindications is carried out before its implementation. The use of technologies such as continuous glucose monitoring (CGM) system allows for effective glycaemic monitoring and therefore increases the safety of IF. There are currently no official guidelines recommending this form of T2D treatment. Intermittent fasting is used as a form of complementary treatment to pharmacological treatment, providing an effective alternative to other dietary models. IF embraces a great potential in T2D treatment and, in order for it to be included in official guidelines, further research that meets high methodological standards is recommended to be continued.

Keywords: diabetes prevention, intermittent fasting, nutrition, type 2 diabetes

WSTĘP

Cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes*, T2D) stanowi jeden z najpowszechniejszych problemów medycznych XXI wieku. Według danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (ang. International Diabetes Federation) liczba osób dotkniętych tym schorzeniem na świecie przekracza obecnie 500 milionów i systematycznie rośnie [1]. Choroba ta, będąca wynikiem przewlekłej insulinooporności oraz stopniowo narastającej niewydolności komórek beta trzustki, prowadzi do zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i białkowej. W przypadku niedostatecznej kontroli choroby, T2D wiąże się z wystąpieniem licznych powikłań, które znacząco obniżają jakość i długość życia pacjentów [2]. Z tego powodu prowadzone są liczne badania nad nowymi formami leczenia i profilaktyki, a także nad wpływem czynników środowiskowych i stylu życia na

zapadalność na T2D oraz rokowanie pacjentów. Ścisły związek T2D ze stylem życia sprawił, że jego modyfikacja oraz edukacja prozdrowotna pełnią rolę równie istotną co farmakoterapia i zostały opisane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [3]. W odpowiedzi na te wyzwania poszukuje się strategii żywieniowych, które łączą skuteczność z prostotą stosowania w codziennym życiu. Coraz większe zainteresowanie w środowisku naukowym i medycznym budzi post przerywany (ang. *intermittent fasting*, IF) – alternatywna strategia żywieniowa, polegająca na ograniczaniu spożycia kalorii w określonych ramach czasowych.

Celem pracy jest przegląd dostępnych dowodów dotyczących roli postu przerywanego w terapii cukrzycy typu 2 oraz odpowiedź na pytanie, czy metoda ta może zostać uznana za skuteczną, bezpieczną i innowacyjną alternatywę dla obecnych standardów leczenia. W przeglądzie porównano IF z konwencjonalną dietą ciągłego ograniczenia energii (ang. *continuous calorie restriction*, CR), omówiono jego wpływ na wskaźniki metaboliczne u chorych na T2D, interakcje z farmakoterapią oraz bezpieczeństwo stosowania u pacjentów. W kontekście rosnącego obciążenia cukrzycą typu 2, kluczowe staje się poszukiwanie nowych, efektywnych, a jednocześnie dostępnych i zgodnych z fizjologią rozwiązań terapeutycznych — post przerywany może być jednym z najbardziej obiecujących kierunków.

CUKRZYCA TYPU 2

Podstawy kliniczne i terapeutyczne cukrzycy typu 2

Cukrzyca stanowi grupę chorób metabolicznych o różnej etiologii, charakteryzującą się hiperglikemią będącą efektem zaburzeń w wydzielaniu insuliny, jej działaniu lub obu tych mechanizmów [2].

Typy cukrzycy według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO), przytoczonej w źródle [3]:

1. Cukrzyca typu 1 – autoimmunizacyjna destrukcja komórek β trzustki prowadząca zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny,
2. Cukrzyca typu 2 – postępująca utrata zdolności komórek β trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny z towarzyszącą insulinoopornością,
3. Inne specyficzne typy cukrzycy:
 - genetyczne defekty czynności komórki β ,
 - genetyczne defekty działania insuliny,

- choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki,
 - endokrynopatie,
 - leki i inne substancje chemiczne,
 - infekcje,
 - rzadkie postaci cukrzycy o podłożu immunologicznym,
 - inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą;
4. Hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w ciąży:
- cukrzyca w ciąży,
 - cukrzyca ciążowa.

Cukrzyca typu 2 stanowi globalny problem zdrowotny, który eskaluje wraz z postępowaniem cywilizacyjnym oraz wydłużeniem średniej długości życia na przestrzeni XX wieku. Organizacja Narodów Zjednoczonych nadała cukrzycy miano „niezakaźnej choroby epidemicznej”. W Polsce chorobowość na T2D wynosi od 1,6% do 4,7%, a zapadalność szacowana jest na około 200 przypadków na 100 000 osób [4]. Dla porównania, prognozy wskazują, że do roku 2030 na cukrzycę typu 2 będzie chorować 7079 osób na każde 100 000 mieszkańców na świecie [5]. Jednym z kluczowych objawów T2D, który odgrywa istotną rolę w diagnostyce i monitorowaniu choroby, jest hiperglikemia, która została odpowiednio sklasyfikowana.

Nazewnictwo stanów hiperglikemicznych zgodnie z klasyfikacją WHO, przytoczoną w pracy [3]:

1. prawidłowa glikemia na czczo: 70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l),
2. nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG): 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l),
3. prawidłowa tolerancja glukozy: w 120. minucie OGTT glikemia < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l),
4. nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT): w 120. minucie OGTT glikemia 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l),
5. stan przedcukrzycowy – IFG i/lub IGT,
6. cukrzyca – jedno z następujących kryteriów:
 - objawy hiperglikemii i glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l),
 - dwukrotnie glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l),
 - glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l),
 - wartość HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol).

Tabela 1. Podsumowanie mechanizmów działania poszczególnych klas leków stosowanych w farmakoterapii cukrzycy typu 2 [opracowanie własne], [3,4,6,7]

Klasa leku	Substancje czynne	Mechanizm działania
Biguanidy	Metformina	Zwiększenie insulinowrażliwości tkanek Działanie antyhiperglikemiczne, za sprawą hamowania glukoneogenezy w wątrobie
Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) = flozyny	Dapagliflozyna Empagliflozyna Kanalagliflozyna Ertugliflozyna	Zwiększenie wydalania glukozy z moczem, w wyniku hamowania procesu jej reabsorpcji w cewce bliższej nefronu
Agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1)	Eksenatyd Liraglutyd Liksyesenatyd Semaglutyd Dulaglutyd Tirzepatyd	Stymulacja zależnego od glukozy wydzielania insuliny w wyniku aktywacji receptora GLP-1 Hamowanie wydzielania glukagonu Opóźnianie opróżniania żołądka oraz zmniejszenie łaknienia
Inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4) = gliptyny	Linagliptyna Saksagliptyna Sitagliptyna Wildagliptyna	Inhibicja DPP-4 prowadząca do zwiększenia stężenia endogennych inkretyn (GIP oraz GLP-1), które poprawiają wrażliwość komórek beta trzustki na glukozę
Pochodne sulfonylomocznika	Gliklazyd Glikwidon Glimepiryd Glipizyd	Pobudzenie wydzielania insuliny z komórek beta wysp trzustkowych, w wyniku działania na kanały potasowe Działania pozatrzustkowe: nasilenie transportu węglowodanów do tkanki tłuszczowej oraz mięśni, hamowanie glukoneogenezy
Pochodne tiazolidynodionu = glitazony	Pioglitazon	Zwiększenie insulinowrażliwości tkanek w wyniku aktywacji receptora PPAR-γ
Inhibitory alfa-glukozydazy	Akarboza	Spowolnienie końcowego etapu trawienia sacharydów poprzez inhibicję alfa-glukozydazy

Leczenie pozafarmakologiczne T2D opiera się na edukacji pacjenta w zakresie zmiany stylu życia oraz modyfikacji nawyków żywieniowych. Celem edukacji prozdrowotnej jest zbudowanie świadomości pacjenta na temat swojej choroby oraz kształtowanie umiejętności pozwalających na samodzielne radzenie sobie z jej konsekwencjami i unikanie ostrych powikłań T2D. Element edukacji stanowić powinna również nauka prawidłowego monitorowania glikemii oraz obsługi urządzeń do podawania insuliny. Leczenie żywieniowe chorych powinno obejmować regularne przyjmowanie posiłków o odpowiednim składzie jakościowym, odpowiednią podaż kalorii oraz zaprzestanie palenia tytoniu i ograniczenie picia alkoholu [4,6].

Wysiłek fizyczny stanowi jedną z podstawowych metod leczenia T2D. Korzystny efekt terapeutyczny widoczny jest dzięki redukcji masy ciała pacjenta, jak również przez korzystny wpływ umiarkowanego wysiłku w zwalczaniu insulinooporności. Wysiłek fizyczny powinien być systematyczny, z intensywnością dostosowaną do stanu klinicznego pacjenta. W przeciwieństwie do cukrzycy typu 1 (ang. *type 1 diabetes*, T1D) lub przy braku insulinoterapii, ryzyko hipoglikemii jest niewielkie, przez co dodatkowa podaż węglowodanów w okresie ćwiczeń nie jest wskazana [3].

Udowodniono wpływ jakości i długości snu na stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy. Zachowanie prawidłowej higieny snu powinno stanowić element edukacji zdrowotnej pacjenta leczonego na T2D [3].

Patomechanizm powstawania cukrzycy typu 2

Główne składowe w rozwoju cukrzycy typu 2 stanowią: insulinooporność oraz zaburzenie wydzielania insuliny, będące jego konsekwencją [8]. Insulinooporność jest zaburzeniem homeostazy glukozy, polegającym na zmniejszeniu wrażliwości tkanek organizmu na insulinę. Przyczyny insulinooporności są liczne, a wiele z nich nadal nie zostało dokładnie poznanych. Jedną z najczęstszych jest np. otyłość brzuszna [9].

W patofizjologii T2D kluczową rolę odgrywa styl życia chorego, dlatego metody leczenia nefarmakologicznego stanowią niezwykle istotny czynnik procesu leczniczego. Niski stopień aktywności fizycznej, niebilansowana dieta bogata w węglowodany proste wraz z obciążeniem genetycznym opisywane są jako główne czynniki predysponujące do rozwoju choroby. Brak aktywności fizycznej wpływa na zmniejszenie ekspresji receptorów wychwyty glukozy niezależnych od insuliny. Wysoka ilość tkanki tłuszczowej trzewnej wydziela zwiększoną ilość adipokin, które zaburzają funkcje receptorów dla insuliny. Dodatkowo, zwiększona ilość wolnych kwasów tłuszczowych uwolnionych z nadmiarowej tkanki konkuruje z glukozą w szlakach oksydacyjnych. Mechanizmy te na poziomie molekularnym indukują powstawanie insulinooporności, która narastając zmusza komórki beta trzustki do kompensacyjnego wzrostu wydzielania insuliny. We wczesnej fazie choroby, wzrost wydzielania hormonu kompensuje oporność tkanek na insulinę. Z czasem dochodzi jednak do uszkodzenia wysp beta, co prowadzi do upośledzenia wydzielania insuliny, a w konsekwencji rozwoju hiperglykarii [8].

Jednym z głównych wyzwań w leczeniu cukrzycy jest zapobieganie oraz zwalczanie powikłań choroby. Dzielą się one na powikłania ostre i przewlekłe [10]. Powikłania ostre to przede wszystkim: kwasica ketonowa, kwasica mleczanowa, a także zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny charakterystyczny dla T2D [11]. Powikłania przewlekłe T2D są wynikiem patologicznych zmian w naczyniach krwionośnych. Zaliczamy do nich makroangiopatie, mogące prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu, oraz mikroangiopatie, skutkujące powikłaniami ocznymi, nerkowymi i nerwowymi [12].

POST PRZERYWANY (IF)

Post przerywany jest zyskującym na popularności schematem żywieniowym, obejmującym fazę postu – polegającą na wstrzymaniu się bądź ograniczeniu spożycia kalorii oraz tzw. okno żywieniowe, pozwalające na spożywanie posiłków [13]. W większości przypadków dieta wykorzystywana jest w celu redukcji masy ciała [14]. W tabeli 2 opisano kilka modeli stosowania IF, różniących się długością obu faz.

Tabela 2. Najpopularniejsze schematy postu przerywanego [opracowanie własne], [13,15,16,17]

Schemat IF	Opis
Karmienie ograniczone czasowo (ang. <i>time-restricted eating, TRE</i>)	Zakłada ograniczenie spożywania posiłków w określonym przedziale czasowym w ciągu doby. Należy do niego metoda 16/8, czyli okno żywieniowe trwające 8 godzin, przy 16 godzinnym poście.
Wczesne karmienie ograniczone czasowo (ang. <i>Early Time-Restricted Feeding, eTRE</i>)	Okno żywieniowe trwające od 6 do 10 godzin rozpoczyna się wczesnym rankiem. Post trwa przez pozostałe 14-18 godzin doby.
Post naprzemienny (ang. <i>alternative day-fasting, ADF</i>)	Polega na naprzemiennym stosowaniu 24 godzin postu i 24 godzin normalnego spożywania posiłków, zwykle dwa do trzech razy w tygodniu.
Metoda 5:2	Modyfikacja polegająca na stosowaniu normalnego żywienia przez pięć dni w tygodniu. Dwa pozostałe dni zakładają znaczne ograniczenie spożywanych kalorii, do około 500-600 kalorii.

Post przerywany jest jedną z najstarszych praktyk żywieniowych, która już w przeszłości była wykorzystywana także jako forma terapii różnych schorzeń. Hipokrates, uznawany za ojca medycyny, wspomniał kiedyś: „Gdy jesz będąc chorym, karmisz swoją chorobę” (*tłum. własne*). Filip Paracelsus napisał: „Post jest najlepszym remedium i wewnętrznym lekarzem” (*tłum. własne*). Korzystne efekty wynikające ze stosowania postu pod różnymi postaciami, były więc zauważane przez ludzi zajmujących się nauką oraz medycyną na przestrzeni ostatnich dwóch tysiącleci, co czyni zasadnym ponowne zwrócenie uwagi na tę strategię w kontekście współczesnych wyzwań zdrowotnych [15].

MECHANIZMY FIZJOLOGICZNE INDUKOWANE POSTEM PRZERYWANYM

Post przerywany wywołuje w organizmie szereg procesów biologicznych będących odpowiedzią na czasowy brak dostarczania energii [13]. Mechanizmy te są kluczowe dla zrozumienia potencjalnego zastosowania IF w leczeniu cukrzycy typu 2 (rycina 1.).

Przełączenie metaboliczne i produkcja ciał ketonowych

Jednym z kluczowych mechanizmów IF jest tzw. „przełączenie metaboliczne” (ang. *metabolic switch*). W okresie stosowania IF, po około 12 godzinach od ostatniego posiłku dochodzi do wyczerpania zapasów glikogenu w wątrobie [15]. W efekcie czego organizm przechodzi z wykorzystywania glukozy jako podstawowego substratu energetycznego, na utlenianie kwasów tłuszczowych w procesie zwanym B-oksydacją. Następnie po przeprowadzeniu ketogenezy powstają ciała ketonowe: acetoocetan i B-hydroksymaślan, które stanowią alternatywne źródło energii dla tkanek, w tym mózgu [13,18]. Proces ketogenezy jest hamowany przez insulinę – dlatego staje się bardziej efektywny przy niskim stężeniu insuliny podczas postu [16]. Ketony odgrywają rolę nie tylko jako alternatywne paliwo energetyczne, ale również poprawiają wrażliwość na insulinę, redukują stan zapalny i stres oksydacyjny [19,20].

Masa ciała i wydatkowanie energii

Jednym z głównych efektów IF jest redukcja masy ciała, co w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 ma kluczowe znaczenie, gdyż wiąże się to z poprawą

kontroli glikemii i wrażliwości na insulinę [16]. Redukcja ta może wynikać z naturalnego i niecelowego obniżenia dziennej podaży kalorii z powodu zmniejszenia liczby spożywanych posiłków i przekąsek, co może być efektem skrócenia okna żywieniowego [21]. Ponadto, w badaniu na zwierzętach stwierdzono, że IF może zwiększać całkowity wydatek energetyczny. Za ten efekt może odpowiadać aktywacja współczulnego układu nerwowego oraz wzmożona termogeneza zależna od katecholamin [22].

Poprawa gospodarki glukozy-insulinowej

Efektywna kontrola glikemii jest fundamentem skutecznego leczenia T2D. Zastosowanie IF prowadzi do obniżenia poziomu glukozy na czczo, zmniejszenia stężenia insuliny oraz poprawę HOMA-IR (ang. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) – wskaźnika oceny insulinooporności. [20,23,24]. W kilku badaniach zauważono obniżenie poziomu HbA1c u pacjentów z T2D stosujących schematy IF [25,26,27]. U osób realizujących post czasowy odnotowano także poprawę tolerancji glukozy [28]. Stosowanie IF może zwiększać aktywność transporterów glukozy (GLUT4) w tkankach obwodowych, co daje efektywniejszy wychwyt glukozy przez komórki [13]. Co ciekawe, istnieją badania wykazujące poprawę gospodarki glukozy-insulinowej niezależnie od redukcji masy ciała czy spożycia kalorii [29].

Regulacja hormonów sytości i głodu

Leptyna to hormon, który hamuje uczucie głodu, a także promuje utlenianie tłuszczu [30]. W warunkach IF dochodzi do obniżenia jej stężenia, co poprawia kontrolę apetytu i zapobiega przejadaniu się [31]. Nie wykazano jednoznacznego wpływu na stężenie greliny - hormonu głodu [29]. Obserwuje się również wzrost poziomu adiponektyny – hormonu o działaniu przeciwzapalnym, który poprawia wrażliwość na insulinę i promuje utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie [15].

Indukcja autofagii

Autofagia to mechanizm oczyszczania wewnątrzkomórkowego, który sprzyja usuwaniu uszkodzonych białek i organelli. W warunkach IF dochodzi do niedoboru składników odżywczych, a więc do ograniczenia dostępności glukozy

i aminokwasów, co prowadzi do zahamowania aktywności szlaku mTOR i aktywacji autofagii [13]. Proces ten pełni istotną funkcję w utrzymaniu homeostazy komórkowej, szczególnie chroniąc komórki β trzustki przed stresem oksydacyjnym i uszkodzeniami związanymi z insulinoopornością [32].

Modulacja mikrobioty jelitowej

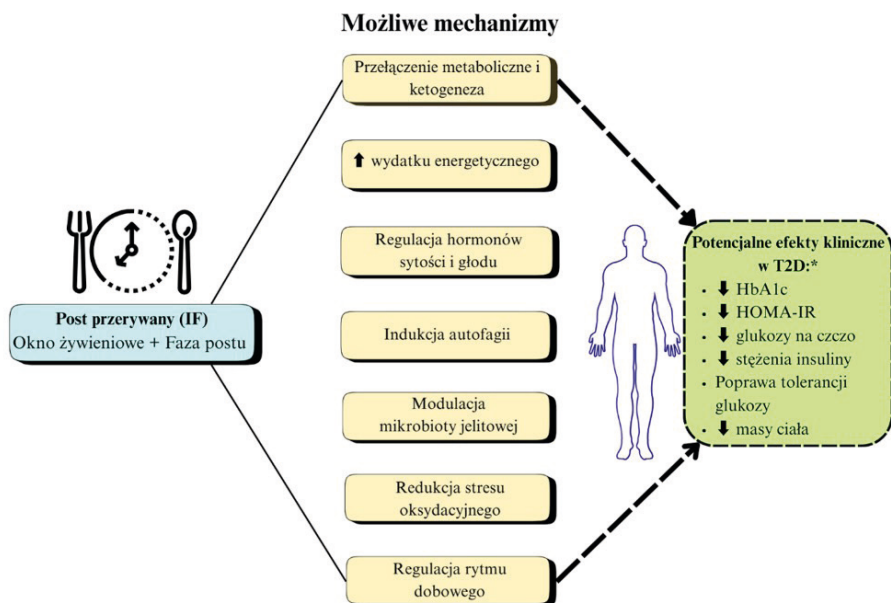
IF prowadzi do zmiany składu mikrobiomu jelit poprzez wzrost udziału bakterii z rodziny *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Akkermansia* i *Lactobacillus*, które są powiązane z produkcją krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *short-chain fatty acids*, *SCFA*), takich jak maślan czy propionian [33,34,35,36]. Z kolei SCFA wpływają korzystnie na barierę jelitową, wspierając jej odbudowę i obniżając stan zapalny [38]. Poza tym poprawiają wrażliwość na insulinę, co potwierdza rolę mikrobiomu w efektach metabolicznych [39].

Redukcja stresu oksydacyjnego

Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w patogenezie T2D prowadząc do uszkodzenia i śmierci komórek β trzustki oraz nasilenia insulinooporności. [40]. W okresie IF w organizmie dochodzi do wzmocnienia obrony antyoksydacyjnej [15,20]. Sutton i in. w swoim badaniu wykazali obniżenie markerów stresu oksydacyjnego, takich jak 8-izoprostan. Nie zauważyli natomiast wpływu na markery stanu zapalnego [41]. Choć badania potwierdzają korzystny wpływ IF na stres oksydacyjny, nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie markerów zapalnych [42].

Regulacja rytmu dobowego

Dostosowanie spożycia posiłków do rytmu dobowego ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego metabolizmu [43]. Nieregularne godziny jedzenia, szczególnie wieczorne i nocne, rozregulowują rytm okołodobowy. Zwiększa to ryzyko wzrostu masy ciała, insulinooporności i wystąpienia T2D [15,29,44g. Stosowanie IF pomaga przywrócić fizjologiczny rytm spożycia posiłków, co wspiera równowagę hormonalną i metaboliczną [43].



Rycina 1. Zestawienie mechanizmów fizjologicznych indukowanych postem przerywanym oraz ich potencjalnych efektów klinicznych w cukrzycy typu 2 [opracowanie własne], [13,15,16,20,22,31,34,43]

POST PRZERYWANY A BADANIA NAUKOWE W LECZENIU T2D

Najczęściej badane protokoły IF i ich efekty kliniczne

W przypadku opisywanych schematów IF, dla których liczba badań w niniejszym przeglądzie jest ograniczona, przedstawiono jedynie opis wybranych badań - wykazujących zarówno korzystne, jak i przeciwnie efekty.

Jednym z najczęściej analizowanych schematów jest TRE, czyli post o ograniczonym czasie. Wspomniany wariant IF oceniano w 6-miesięcznym badaniu obejmującym osoby z T2D. Interwencja skutkowała obniżeniem poziomu HbA1c, glukozy na czczo, oraz poprawiło kontrolę glikemii [45]. Inna analiza wykazała utratę wagi, poprawę wrażliwości na insulinę oraz polepszyła jakość życia pacjentów [27]. Nie wszystkie wyniki były jednak jednoznaczne – część badań nie potwierdziła poprawy w zakresie wskaźnika HOMA-IR [21,46]. Warto wspomnieć, że pokrewny protokół taki jak wczesne karmienie ograniczone czasowo (eTRE) jest częściej badany, a wyniki są zwykle korzystniejsze w porównaniu z modelem późnego okna żywieniowego (ang. *late time-restricted-eating*,

ITRE) [29]. Hutchison i in. w swoim randomizowanym badaniu krzyżowym zaobserwowali, że tylko eTRE zredukował średnie stężenie glukozy, aczkolwiek tolerancja na glukozę uległa poprawie również w schemacie ITRE [47]. Z kolei po 6-miesięcznej interwencji wśród uczestników stosujących eTRE odnotowano większą poprawę tolerancji glukozy niż w grupie kontrolnej, niezależnie od redukcji masy ciała, co świadczy o jej skuteczności [28]. Warto dodać, że jedzenie w późniejszych porach dnia może negatywnie wpływać na metabolizm i wagę [48]. Należy także wziąć pod uwagę, że różne protokoły IF mogą mieć odmienny wpływ na każdy ludzki chronotyp [49]. Na podstawie obecnej wiedzy nie można jednoznacznie stwierdzić, czy istnieją kluczowe różnice w efektach między eTRE a ITRE [50].

Schemat TRE jest jak najbardziej możliwy do wdrożenia, a wielu pacjentów przestrzega jego zaleceń [51]. Możliwość codziennego spożywania posiłków i stosunkowo krótki czas postu sprawiają, że model ten uchodzi za względnie bezpieczny i nie wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka hipoglikemii [52].

Kolejnym typem IF wartym opisanie w kontekście badań jest podejście „5:2” postu przerywanego. W nierandomizowanym badaniu kontrolowanym obserwowano efekt stosowania tego schematu przez 6 miesięcy u osób z T2D i bez niej. Po tym czasie zauważono skuteczną poprawę markerów wydzielania insuliny (peptyd C w obu grupach i IGFBP-1 w grupie z T2D). U wszystkich osób odnotowano spadek HOMA-IR oraz istotny spadek masy ciała wraz z poprawą jego składu. W dodatku trwałe efekty były wciąż widoczne podczas 12-miesięcznej obserwacji [23]. Inne prace donoszą także o spadku poziomu HbA1c i poprawie kontroli glikemii [53,54,55,56]. Jedno z badań donosi o wzroście hipoglikemii w dniach postu u osób z T2D, aczkolwiek incydenty te nadal mieściły się w dopuszczalnym zakresie ich występowania [57]. Istnieją doniesienia o trudności przestrzegania wariantu 5:2 [58].

Schemat ADF, będącym jednym z bardziej rygorystycznych wariantów IF, także znalazł swoje miejsce w niniejszym opisie badań. Po 8-tygodniach ADF wśród dorosłych z otyłością zaobserwowano spadek masy ciała, stężenia glukozy na czczo, jak i wzrost wrażliwości na insulinę [59]. W innym badaniu oceniano wpływ dwóch różnych interwencji IF (ADF oraz 16/8 TRE) u osób z nadwagą, otyłością i stanem przedcukrzycowym. U obu grup stwierdzono spadek masy ciała i poziomu glukozy we krwi w czasie, jednak większą redukcję masy ciała oznaczono w grupie ADF [60].

Porównanie IF z ciągłym ograniczeniem kalorii

Ciągłe ograniczenie kalorii (ang. *continuous calorie restriction*, CR) to schemat żywienia opierający się na codziennym zmniejszeniu spożycia kalorii o 20–50% względem zapotrzebowania. Od lat stanowi podstawową rekomendację żywieniową w leczeniu T2D. U wielu osób pojawiają się trudności w związku z przestrzeganiem CR - np. codziennym liczeniem kalorii. Tym samym IF okazuje się ciekawą alternatywą w skutecznym podejściu związanym z odchudzaniem i wsparciem leczenia T2D, znajdującym swoje miejsce w badaniach klinicznych [61].

W rocznym badaniu porównano osoby z insulinoopornością przypisane do grup ADF i CR. Oba podejścia doprowadziły do porównywalnej utraty masy ciała względem grupy kontrolnej. Poziomy glukozy na czczo również nie różniły się istotnie między grupami, natomiast ADF powodowało większą poprawę wskaźnika HOMA-IR niż CR [62]. W innym 6-miesięcznym badaniu udział wzięło 75 dorosłych z T2D. TRE wiązało się z większym spadkiem masy ciała (–3,6%) niż CR (–1,8%) w zestawieniu z grupą kontrolną. Oba podejścia – TRE (–0,91%) i CR (–0,94%) – przyniosły porównywalny spadek poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych w grupie odniesienia. Z powyższego RCT wynika, że TRE bez liczenia kalorii jest skuteczną alternatywą dla CR pod względem odchudzania i obniżenia poziomu HbA1C u osób z T2D [63]. Wang i in. w swoim przeglądzie przedstawili szerszą analizę, która wskazuje przewagę IF nad CR w efektywnej utracie masy ciała, natomiast zmiana w HbA1C, insulinie na czczo i glukozie na czczo w obu przypadkach była porównywalna. Pod względem częstości hipoglikemii nie odnotowano istotnych różnic między grupami, przestrzeganie zaleceń żywieniowych również pozostawało na zbliżonym poziomie [64].

Dane sugerują, że IF jest równie skuteczny jak CR w kontroli cukrzycy. Jest to bezpieczna alternatywa w sposobie odżywiania, która przez wiele osób może być łatwiejsza do utrzymania niż klasyczne CR [64].

Choć IF w badaniach zazwyczaj przynosi korzystne efekty, niektóre z nich nie wykazały zmian w wybranych wskaźnikach metabolicznych. Znaczenie ma tu zarówno dobór odpowiedniego schematu IF, jak i czas trwania interwencji czy liczba badanych uczestników.

POST PRZERYWANY A LECZENIE CUKRZYCY TYPU 2 – WPŁYW NA FARMAKOTERAPIĘ I PROBLEM HIPOGLIKEMII

Wyżej przytoczone badania pokazują, że parametry metaboliczne istotne w T2D mogą ulec poprawie. Zmiana ta obejmuje m.in. glukozę na czczo, HbA1c czy też wskaźnik HOMA-IR. W efekcie możliwe jest zmniejszenie dawek leków przeciwcukrzycowych, a w określonych sytuacjach – ich całkowite wyeliminowanie [65,66].

Furml i in. udokumentowali serię przypadków, która prezentuje odstawienie insulinoterapii podczas stosowania IF. U trzech pacjentów z T2D wdrożono protokół IF polegający na trzech 24-godzinnych postach tygodniowo, utrzymywanych przez kilka miesięcy. Wszyscy byli w stanie przerwać przyjmowanie insuliny w ciągu miesiąca. Warto dodać, że post był dobrze tolerowany przez badanych i nie odnotowano w tym czasie u żadnego z nich epizodu hipoglikemii [65]. W osobnej, 12-tygodniowej interwencji TRE, dawkowanie leków przeciwcukrzycowych wśród chorych na T2D uległo zmniejszeniu, bez stwierdzenia działań niepożądanych. Co więcej, wskaźnik rezygnacji z tej strategii żywieniowej był niski [27].

Celem wprowadzenia takich zmian w terapii jest zmniejszenie liczby incydentów hipoglikemicznych [18]. W kontekście stosowania IF u pacjentów z T2D, najczęściej omawianym działaniem niepożądanych jest właśnie hipoglikemia. Ryzyko jej wystąpienia może zależeć zarówno od przyjętego schematu IF, jak czasu trwania postu [67]. Istotny wpływ na pojawienie się hipoglikemii mają również leki przeciwcukrzycowe - zarówno ich rodzaj, jak i dawki [66].

Obecnie nie istnieją oficjalne wytyczne dotyczące postępowania z lekami hipoglikemizującymi podczas stosowania IF w leczeniu T2D. Opisane modyfikacje dawkowania opierają się na strategiach opracowanych przez autorów poszczególnych prac [18,66]. Schematy leczenia obejmujące insulinę oraz pochodne sulfonylomocznika wiążą się z najwyższym ryzykiem hipoglikemii. Dlatego też wskazane jest odpowiednie dostosowanie dawek tych leków w dniach postu, a także zapewnienie ścisłej kontroli przez lekarza. W przypadku sulfonylomoczników, zaleca się zmniejszenie dawki lub przesunięcie jej podania na wieczór, tuż przed posiłkiem. Przy prawidłowo dobranej dawce insuliny długodziałającej post przerywany nie wymaga jej modyfikacji, choć zaleca się regularne pomiary, na podstawie których lekarz podejmuje decyzję o ewentualnych korektach. W trakcie IF dawki krótko działających analogów insuliny powinny być dopasowane do zaplanowanych godzin posiłków i przewidywanego spożycia kalorii. Jeżeli planowany

posiłek jest pomijany, dawka insuliny nie powinna być podana. Podczas IF nie rekomenduje się stosowania insulin mieszanych (o pośrednim i krótkim czasie działania), gdyż ich działanie trudno dostosować do zmiennego rytmu posiłków oraz spożycia kalorii [18,66]. W ramach badania autorzy zaproponowali protokół zarządzania lekami, mający na celu zapobieganie incydentom hipoglikemii. W analizie, w której zastosowano ten schemat postępowania, uczestniczyły dwie grupy pacjentów z T2D, u których oceniano efekty okresowego i ciągłego ograniczenia energii. Zgodnie z przyjętą procedurą, u osób z wyjściowym poziomem HbA1c poniżej 7% zalecono odstawienie insuliny i pochodnych sulfonylomocznika. W przedziale 7–10% leki te były pomijane wyłącznie w dni postne. Z kolei poziom HbA1c przekraczający 10% pozwalał badanym na zachowanie dotychczasowego dawkowania sulfonylomoczników. Korekcie natomiast podlegała insulina bazowa, której dawki dostosowywano w dniach postu. Co istotne, wśród uczestników, u których wcześniej nie występowały epizody hipoglikemii, nie odnotowano ich również w trakcie trwania obserwacji. Zdarzenia te pojawiły się jedynie u pacjentów stosujących insulinę i/lub pochodne sulfonylomocznika, i były obserwowane w obu grupach interwencyjnych [53]. Według innych doniesień, zastosowanie diety niskokalorycznej w formie 5:2 postu przerywanego, z jednoczesną redukcją insuliny i sulfonylomoczników, prowadziło do częstszych zdarzeń hipoglikemicznych. Niemniej jednak, ryzyko ich występowania okazało się niższe, niż pierwotnie zakładano [57].

Pozostałe leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina, inhibitory DPP-4, tiazolidynediony (TZD) oraz analogi receptora GLP-1, cechują się niższym ryzykiem hipoglikemii u osób wdrażających schemat IF. W związku z tym nie powinny wymagać zmiany w dawkowaniu. Inhibitory SGLT-2 również wiążą się z niskim zagrożeniem hipoglikemii, aczkolwiek w dniach ograniczonej podaży płynu w trakcie IF leki te powinny zostać czasowo wstrzymane, aby uniknąć odwodnienia [18].

Schemat 5:2, oceniany w badaniu RCT, okazał się skuteczniejszy w poprawie parametrów metabolicznych niż standardowe leczenie metforminą i empagliflozyną. Ta forma IF okazała się stanowić sensowną opcję nefarmakologiczną we wczesnej fazie terapii T2D, ograniczając konieczność szybkiego sięgania po te leki. Niezależnie od grupy, liczba epizodów hipoglikemii utrzymywała się na zbliżonym poziomie [55].

Chociaż w niektórych przypadkach przy IF możliwe jest pełne odstawienie leków hipoglikemizujących, istnieje pewne zagrożenie wystąpienia hiperglikemii [66]. Zatem kluczową kwestią w trakcie przyjmowania leków w okresie IF jest

indywidualne podejście terapeutyczne oraz regularne monitorowanie glikemii, szczególnie przy tych preparatach leczniczych, które stwarzają najwyższe ryzyko hipoglikemii [16]. Jeśli stężenie glukozy we krwi spadnie poniżej bezpiecznego poziomu, wskazane jest przerwanie postu [66].

BEZPIECZNE STOSOWANIE POSTU PRZERYWANEGO (IF)

Pomimo licznych korzyści wynikających ze stosowania IF w leczeniu cukrzycy typu 2, równie istotne jest uwzględnienie bezpieczeństwa tej strategii w zależności od indywidualnego stanu klinicznego pacjenta. Dalsze prowadzenie badań klinicznych dotyczących szerokiego spektrum działań niepożądanych występujących w poszczególnych grupach ryzyka, licznych przeciwwskazań i sposobu monitorowania pacjentów przy wdrożeniu IF ma za zadanie dostarczyć klinicystom wnikliwych danych służących do kwalifikowania pacjentów zainteresowanych takim modelem żywienia.

Grupy ryzyka i działania niepożądane inne niż hipoglikemia

Powszechnie wiadomo, że post przerywany nie jest pozbawiony możliwości wystąpienia działań niepożądanych oraz że istnieją pewne grupy pacjentów, dla których podjęcie się wskazanej terapii poprzez skojarzenie leków przeciwcukrzycowych ze zmianą sposobu żywienia może nie sprzyjać poprawie stanu zdrowia i ogólnemu samopoczuciu. Niektóre badania zalecają podział pacjentów na tzw. kategorie ryzyka: bardzo wysokie, wysokie, średnie i niskie [68]. Argumentem przemawiającym za wskazaną tezą jest fakt, iż nagłe i nieodpowiedzialne zastosowanie postu przerywanego może doprowadzić do zarówno łagodnych jak ciężkich skutków ubocznych.

Do łagodnych działań niepożądanych zaliczamy przede wszystkim [18]:

- osłabienie utrudniające codzienne funkcjonowanie,
- bezsenność,
- hiperfagia i/lub nudności.
- migrenowe bóle głowy i/lub zawroty głowy,
- odczuwanie lęku lub stresu [13],
- drażliwość i łagodne upośledzenie funkcji poznawczych [69].

Objawy te najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych dni wdrożenia modelu żywienia i mogą się utrzymywać aż do 30 dni [31]. W jednym z badań

klinicznych opracowano procentowy udział poszczególnych działań niepożądanych wśród pacjentów z podziałem na grupę CR i grupę IF w celu analizy częstości ich wystąpienia. W grupie CR zaobserwowano łagodny ból głowy (5%), zawroty głowy (3%) oraz łagodne nudności (2%). Z kolei w grupie IF najczęściej zgłaszano łagodny ból głowy (20%), zawroty głowy (11%), łagodne nudności (6%) oraz przejściowe zaburzenia snu (2%). Żaden z uczestników nie doświadczył ciężkich działań niepożądanych [56]. Podobnie w innej pracy badawczej, zwrócono uwagę na pojawienie się łagodnych skutków ubocznych, które zarejestrowano wyłącznie w grupie IF (4 osoby; 8%): brak energii, bóle głowy, uczucie zimna i zaparcia [70].

Do ciężkich działań niepożądanych możemy przypisać [16]:

- częstsze zdarzenie sercowo-naczyniowe tj. arytmie serca (podczas epizodów hipoglikemii),
- napady dny moczanowej,
- aktywacja choroby wrzodowej żołądka,
- zaburzenia miesiączkowania.
- nasilenie hipoglikemii i wystąpienie kwasicy ketonowej (zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwcukrzycowych) [66].

Stany zagrożenia życia w przebiegu niekontrolowanego praktykowania IF zdarzają się niezwykle rzadko, aczkolwiek wymagają wyjątkowej ostrożności. Przede wszystkim należy pamiętać, iż obecne schematy IF opierają swoje strategie głównie na czasie spożycia pokarmów, a nie na składzie kalorycznym, co powinno mieć odniesienie w kontekście liczby dni postnych w tygodniu i jakości zbilansowania diety. Większość pacjentów, szczególnie tych w podeszłym wieku znacząco ogranicza podaż białka w diecie, co może w ostateczności przekładać się na ich niedożywienie, czy też utratę masy mięśniowej. Starsi pacjenci często mają również trudność w dostarczaniu odpowiedniego nawodnienia, stąd większe ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej i udarów mózgu w trakcie stosowania IF [68]. Do takich pacjentów objętych szczególnym nadzorem zalicza się też osoby z rozległym wywiadem pod kątem chorób sercowo-naczyniowych i pulmonologicznych [18].

Przeciwwskazania

Pomimo rosnącej liczby badań klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność IF, nadal nie jest to odpowiednia metoda dla wszystkich

pacjentów. Konieczna jest szczegółowa analiza przeciwwskazań, które możemy podzielić na względne i bezwzględne.

Bezwzględne przeciwwskazania oznaczają sytuacje, w których stosowanie postu przerywanego jest kategorycznie zabronione ze względu na wysokie ryzyko poważnych powikłań zdrowotnych. Należą do nich np. [15]:

- osoby w podeszłym wieku z zespołem kruchości (*frailty*),
- zaburzenia odżywiania (anoreksja, bulimia, ortoreksja – ze względu na ryzyko pogłębienia zaburzeń psychicznych i niedożywienia),
- pacjenci z niedoborami odporności lub po przeszczepie narządu i stosujących immunosupresję,
- niewydolność nerek [71].

Względne przeciwwskazania wymagają indywidualnej oceny i dostosowania planu żywieniowego, często przy ścisłym monitorowaniu przez zespół medyczny, w tym diabetologa i dietetyka. Zaliczamy do nich [68]:

- cukrzyca typu 1
- czynna choroba wrzodowa,
- ciąża i okres laktacji
- krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego,
- dzieci poniżej 12 roku życia [72]
- niedowaga poniżej $18,5 \text{ kg/m}^2$.

Zalecenia kliniczne w zakresie monitorowania pacjenta

Monitorowanie kliniczne powinno być przede wszystkim dokładne, wieloetapowe i indywidualne w celu zapewnienia bezpieczeństwa i uniknięcia ciężkich powikłań, szczególnie u pacjentów leczonych lekami zwiększającymi ryzyko hipoglikemii. Do klinicznych elementów skutecznego monitorowania należy [31]:

- ocena wyjściowa pacjenta przed wdrożeniem IF,
- dostosowanie leczenia z uwzględnieniem IF,
- monitorowanie glikemii,
- regularne kontrole kliniczne,
- reakcja na działania niepożądane jak i powikłania,
- ocena efektywności po odpowiednim czasie

W odniesieniu do monitorowania glikemii z użyciem technologii cukrzycowej warto skupić się na analizie dwóch popularnych systemów ciągłego

monitorowania glikemii (ang. *continuous glucose monitoring*, CGM), czyli: FreeStyle Libre (Abbott) i Dexcom (Dexcom Inc.) oraz systemów hybrydowych zintegrowanych z pompami insulinowymi pacjentów [18]. CGM jest to nowoczesne narzędzie badawcze, które umożliwia automatyczny i ciągły pomiar poziomu glukozy w płynie śródmiąższowym co ok. 1-5 minut, zapewniając dynamiczny obraz zmian glikemii przez całą dobę [73]. Jak wskazują badania, oprogramowania te służą jako „narzędzia motywacyjne i edukacyjne” dla pacjentów rozpoczynających żywienie z IF [13]. W zależności od etapu leczenia przeciwcukrzycowego poszczególnych pacjentów, każde z tych systemów będzie miało na celu zaspokojenie innych potrzeb. Pacjenci z dużym ryzykiem hipoglikemii, dopiero rozpoczynający post przerywany, znacznie częściej będą korzystać z systemu Dexcom, który w większym stopniu niż z system FreeStyle Libre jest dedykowany chorym na insulinoterapii bazalnej lub bolusowej. Ważna dla pacjentów jest również świadomość w podejmowaniu decyzji na etapie stosowania IF w uzależnieniu na odpowiedź glikemiczną organizmu i tym zadaniom potrafią sprostać wskazane systemy. Między innymi, FreeStyle Libre pozwala na identyfikację wzrostów i spadków stężenia glukozy we krwi podczas dłuższego postu, tymczasem Dexcom dostarcza informacji o poziomie glikemii w czasie rzeczywistym, co umożliwia szybkie reagowanie na wahania metaboliczne [74,75].

POST PRZERYWANY JAKO STANDARDOWE PODEJŚCIE LECZENIA T2D? – PRZYSZŁOŚĆ TERAPII

Na podstawie dotychczasowych danych, nie można jednoznacznie wskazać postu przerywanego (IF) jako standardowego postępowania terapeutycznego w leczeniu T2D [18]. W odpowiedzi na ciągłe i wysokie zainteresowanie IF, w ostatnich latach obserwuje się rosnącą liczbę badań sugerującą korzystny wpływ IF u osób z T2D. Niestety większość z tych badań miała charakter krótkoterminowy (od 1 do 24 tygodni) [76] i obejmowała niezbyt duże grupy uczestników [67]. Obecnie nie dysponujemy oficjalnymi wytycznymi klinicznymi, które rekomendują tę formę leczenia żywieniowego [18]. Przykładem jest wspólne oświadczenie konsensusu trzech koreańskich organizacji medycznych, które odradza stosowania IF z uwagi na ryzyko hipoglikemii oraz brak wystarczających dowodów jej korzystnego działania [77].

IF jest wybierany raczej jako opcja wspierająca leczenie farmakologiczne w T2D, a więc stanowi alternatywę terapeutyczną dla innych schematów żywieniowych [76], która dla wielu osób może okazać się jedyną adaptowalną formą

restrykcyjnego postępowania dietetycznego. Zróżnicowane schematy IF mogą okazać się tańszym i bardziej elastycznym rozwiązaniem niż dieta ketogeniczna, wegańska czy CR [15].

Proces wdrażania i nadzoru IF w leczeniu T2D powinien odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza [18]. Wskazane jest, aby edukować pacjentów pod kątem możliwości osiągalnych celów i kontrolowaniu glikemii a także wystąpienia działań niepożądanych [16]. Przy formułowaniu zaleceń dotyczących IF warto uwzględnić m.in. preferencje pacjenta, profile metaboliczne jak i obecność chorób współistniejących [78]. Przy odpowiedniej modyfikacji leków i stosowaniu się do powyższych zaleceń, IF może być bezpiecznie wdrażany wśród osób z T2D [18].

Aby IF mógł być uwzględniony w oficjalnych wytycznych leczenia T2D, konieczne są badania o wysokiej jakości metodologicznej. Przede wszystkim powinny to być badania o długim terminie interwencji i obserwacji, uwzględniając różne populacje i grupy etniczne, a także takie zmienne jak wiek, płeć i czas trwania choroby [72]. Konieczne są badania analizujące wpływ najczęściej stosowanych leków w T2D w kontekście postu [13]. Wyzwanie stanowi również zaprojektowanie badań obejmujących mniej reprezentowane grupy, takie jak dzieci, seniorzy, kobiety ciężarne czy osoby z T2D o BMI w normie [16]. Dostępne dane są niewystarczające, by jednoznacznie ocenić bezpieczeństwo IF u pacjentów z T2D, zwłaszcza w kontekście chorób towarzyszących, takich jak przewlekła choroba nerek, choroby wątroby czy niewydolność serca [16]. Perspektywiczne wydaje się planowanie badań uwzględniających indywidualne cechy fizjologiczne osób, takie jak rytm dobowy, czy predyspozycje hormonalne [15].

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Leczenie T2D wymaga kompleksowego podejścia, w którym kluczową rolę odgrywa zmiana stylu życia – jedną z możliwości jest post przerywany. Przegląd dostępnej literatury wykazał, że IF może prowadzić do poprawy kontroli glikemii, redukcji masy ciała oraz zwiększenia insulinowrażliwości tkanek. Efekty te wynikają m.in. z obniżenia poziomu insuliny, redukcji stresu oksydacyjnego, aktywacji autofagii oraz korzystnego wpływu na rytm dobowy i gospodarkę hormonalną organizmu. W porównaniu ze standardową dietą redukcyjną, IF może być łatwiejszy do utrzymania, a także wykazywać większą skuteczność wśród niektórych pacjentów. IF może również umożliwiać redukcję dawek leków przeciwcukrzycowych.

Wprowadzenie diety IF wymaga jednak indywidualnego podejścia oraz

starannego monitorowania pacjenta, ze względu na potencjalne ryzyko działań niepożądanych związane z tym typem żywienia. Najważniejszym z nich, który stanowi duże wyzwanie w tym modelu żywienia dla chorych z T2D, jest hipoglikemia. Wśród osób starszych czy też obciążonych chorobowo zaobserwowano również wystąpienie innych objawów niepożądanych, utrudniających codzienne funkcjonowanie. Z tego powodu, wdrożenie i przebieg IF powinny się odbywać pod nadzorem specjalisty.

Post przerywany może być wartościowym, możliwym do wdrożenia uzupełnieniem terapii T2D, budzącym wiele nadziei w walce z tą chorobą. Wiele badań potwierdza skuteczną kontrolę tego schorzenia. Niemniej jednak, trudno dziś mówić o przełomie – choć w wybranych przypadkach IF może umożliwiać redukcję dawek lub odstawienie leków przeciwcukrzycowych, nie jest jeszcze w stanie całkowicie zastąpić leczenia farmakologicznego. Brak miejsca w oficjalnych wytycznych wskazuje na potrzebę dalszych badań oraz rozwoju innowacyjnych narzędzi wspierających ten model terapii.

REFERENCJE

1. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021. Accessed April 16, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-S74. doi:10.2337/dc13-S067
3. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024. Accessed June 7, 2025. <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecania-aktywni-czlonkowie-2024>
4. Sieradzki J. Cukrzyca. In: Gajewski P, ed. *Interna Szczeklika* 2022. *Medycyna Praktyczna*; 2022:1539.
5. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-111. doi:10.2991/jegh.k.191028.001

6. Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):262. Published 2024 Oct 2. doi:10.1038/s41392-024-01951-9
7. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* Published online January 13, 2021:m4573. doi:10.1136/bmj.m4573
8. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6275. Published 2020 Aug 30. doi:10.3390/ijms21176275
9. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15-37. doi:10.4093/dmj.2021.0280
10. Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(4):249-251. doi:10.2174/1573403X1604201229115531
11. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J.* 2004;80(943):253-261. doi:10.1136/pgmj.2002.004291
12. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):546-551. doi:10.4103/2230-8210.183480
13. Herz D, Haupt S, Zimmer RT, et al. Efficacy of Fasting in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023;15(16):3525. Published 2023 Aug 10. doi:10.3390/nu15163525
14. Langa A. Alternatywne modele żywienia w cukrzycy typu 2. *Kosmos.* 2023;72(4):411-420. doi:10.36921/kos.2022_2871
15. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients.* 2022;14(3):631. Published 2022 Jan 31. doi:10.3390/nu14030631
16. Ojo TK, Joshua OO, Ogedegbe OJ, Oluwole O, Ademidun A, Jesuyajolu D. Role of Intermittent Fasting in the Management of Prediabetes and

- Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2022;14(9):e28800. Published 2022 Sep 5. doi:10.7759/cureus.28800
17. Bitsanis D, Giannakou K, Hadjimbei E, Chrysostomou S. The Effect of Early Time-Restricted Feeding on Glycemic Profile in Adults: A Systematic Review of Interventional Studies. *Rev Diabet Stud*. 2022;18(1):10-19. doi:10.1900/RDS.2022.18.10
 18. Grajower MM, Horne BD. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2019;11(4):873. Published 2019 Apr 18. doi:10.3390/nu11040873
 19. Neudorf H, Little JP. Impact of fasting & ketogenic interventions on the NLRP3 inflammasome: A narrative review. *Biomed J*. 2024;47(1):100677. doi:10.1016/j.bj.2023.100677
 20. Cienfuegos S, McStay M, Gabel K, Varady KA. Time restricted eating for the prevention of type 2 diabetes. *J Physiol*. 2022;600(5):1253-1264. doi:10.1113/JP281101
 21. Arnason TG, Bowen MW, Mansell KD. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World J Diabetes*. 2017;8(4):154-164. doi:10.4239/wjd.v8.i4.154
 22. Liu B, Page AJ, Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Intermittent fasting increases energy expenditure and promotes adipose tissue browning in mice. *Nutrition*. 2019;66:38-43. doi:10.1016/j.nut.2019.03.015
 23. Ekberg NR, Hellberg A, Sundqvist ML, Hirschberg AL, Catrina SB, Brismar K. The 5:2 Diet Affects Markers of Insulin Secretion and Sensitivity in Subjects with and without Type 2 Diabetes-A Non-Randomized Controlled Trial. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9731. Published 2024 Sep 8. doi:10.3390/ijms25179731
 24. Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(5):10.26402/jpp.2018.5.02. doi:10.26402/jpp.2018.5.02
 25. Obermayer A, Tripolt NJ, Pferschy PN, et al. Efficacy and Safety of Intermittent Fasting in People With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (INTERFAST-2)-A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2023;46(2):463-468. doi:10.2337/dc22-1622

26. Sukkriang N, Buranapin S. Effect of intermittent fasting 16:8 and 14:10 compared with control-group on weight reduction and metabolic outcomes in obesity with type 2 diabetes patients: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2024;15(9):1297-1305. doi:10.1111/jdi.14186
27. Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Nutr Metab (Lond).* 2021;18(1):88. Published 2021 Oct 7. doi:10.1186/s12986-021-00613-9
28. Teong XT, Liu K, Vincent AD, et al. Intermittent fasting plus early time-restricted eating versus calorie restriction and standard care in adults at risk of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nat Med.* 2023;29(4):963-972. doi:10.1038/s41591-023-02287-7
29. Schuppelius B, Peters B, Ottawa A, Pivovarov-Ramich O. Time Restricted Eating: A Dietary Strategy to Prevent and Treat Metabolic Disturbances. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:683140. Published 2021 Aug 12. doi:10.3389/fendo.2021.683140
30. Joaquim L, Faria A, Loureiro H, Matafome P. Benefits, mechanisms, and risks of intermittent fasting in metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Physiol Biochem.* 2022;78(2):295-305. doi:10.1007/s13105-021-00839-4
31. Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021;7(1):3. Published 2021 Feb 3. doi:10.1186/s40842-020-00116-1
32. Fujitani Y, Kawamori R, Watada H. The role of autophagy in pancreatic beta-cell and diabetes. *Autophagy.* 2009;5(2):280-282. doi:10.4161/auto.5.2.7656
33. Rodrigues VF, Elias-Oliveira J, Pereira ÍS, et al. Akkermansia muciniphila and Gut Immune System: A Good Friendship That Attenuates Inflammatory Bowel Disease, Obesity, and Diabetes. *Front Immunol.* 2022;13:934695. Published 2022 Jul 7. doi:10.3389/fimmu.2022.934695

34. Liu J, Zhong Y, Luo XM, Ma Y, Liu J, Wang H. Intermittent Fasting Reshapes the Gut Microbiota and Metabolome and Reduces Weight Gain More Effectively Than Melatonin in Mice. *Front Nutr.* 2021;8:784681. Published 2021 Nov 24. doi:10.3389/fnut.2021.784681
35. Markowiak-Kopeć P, Ślizewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients.* 2020;12(4):1107. Published 2020 Apr 16. doi:10.3390/nu12041107
36. Su J, Wang Y, Zhang X, et al. Remodeling of the gut microbiome during Ramadan-associated intermittent fasting. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(5):1332-1342. doi:10.1093/ajcn/nqaa388
37. Thaïss CA, Levy M, Grosheva I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science.* 2018;359(6382):1376-1383. doi:10.1126/science.aar3318
38. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe?. *World J Gastroenterol.* 2011;17(5):557-566. doi:10.3748/wjg.v17.i5.557
39. Zaky A, Glastras SJ, Wong MYW, Pollock CA, Saad S. The Role of the Gut Microbiome in Diabetes and Obesity-Related Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9641. Published 2021 Sep 6. doi:10.3390/ijms22179641
40. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1509. Published 2021 Feb 3. doi:10.3390/ijms22041509
41. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab.* 2018;27(6):1212-1221.e3. doi:10.1016/j.cmet.2018.04.010
42. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab.* 2020;32(3):366-378.e3. doi:10.1016/j.cmet.2020.06.018
43. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(8):1203-1212. doi:10.1016/j.jand.2015.02.018

44. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4453-4458. doi:10.1073/pnas.0808180106
45. Parr EB, Radford BE, Hall RC, et al. Comparing the effects of time-restricted eating on glycaemic control in people with type 2 diabetes with standard dietetic practice: A randomised controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;217:111893. doi:10.1016/j.diabres.2024.111893
46. Andriessen C, Fealy CE, Veelen A, et al. Three weeks of time-restricted eating improves glucose homeostasis in adults with type 2 diabetes but does not improve insulin sensitivity: a randomised crossover trial. *Diabetologia*. 2022;65(10):1710-1720. doi:10.1007/s00125-022-05752-z
47. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, et al. Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(5):724-732. doi:10.1002/oby.22449
48. Allison KC, Goel N. Timing of eating in adults across the weight spectrum: Metabolic factors and potential circadian mechanisms. *Physiol Behav*. 2018;192:158-166. doi:10.1016/j.physbeh.2018.02.047
49. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. *Nutrients*. 2019;11(11):2624. Published 2019 Nov 1. doi:10.3390/nu11112624
50. Lynch S, Johnston JD, Robertson MD. Early versus late time-restricted feeding in adults at increased risk of developing type 2 diabetes: Is there an optimal time to eat for metabolic health? *Nutrition Bulletin*. 2020;46(1):69-76. doi:10.1111/nbu.12479
51. Termannsen AD, Varming A, van Elst C, et al. Feasibility of time-restricted eating in individuals with overweight, obesity, prediabetes, or type 2 diabetes: A systematic scoping review. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(6):1463-1485. doi:10.1002/oby.23743
52. Muñoz-Hernández L, Márquez-López Z, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Intermittent Fasting as Part of the Management for T2DM: from Animal Models to Human Clinical Studies. *Curr Diab Rep*. 2020;20(4):13. Published 2020 Mar 12. doi:10.1007/s11892-020-1295-2

53. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open*. 2018;1(3):e180756. Published 2018 Jul 6. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0756
54. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:106-112. doi:10.1016/j.diabres.2016.10.010
55. Guo L, Xi Y, Jin W, et al. A 5:2 Intermittent Fasting Meal Replacement Diet and Glycemic Control for Adults With Diabetes: The EARLY Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2416786. Published 2024 Jun 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.16786
56. Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):698-706. doi:10.1016/j.numecd.2018.03.009
57. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2018;35(5):588-594. doi:10.1111/dme.13595
58. Cook F, Langdon-Daly J, Serpell L. Compliance of participants undergoing a '5-2' intermittent fasting diet and impact on body weight. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;52:257-261. doi:10.1016/j.clnesp.2022.08.012
59. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(9):1874-1883. doi:10.1002/oby.21581
60. Chair SY, Cai H, Cao X, Qin Y, Cheng HY, Ng MT. Intermittent Fasting in Weight Loss and Cardiometabolic Risk Reduction: A Randomized Controlled Trial. *J Nurs Res*. 2022;30(1):e185. doi:10.1097/jnr.0000000000000469

61. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, Varady KA. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Transl Res.* 2014;164(4):302-311. doi:10.1016/j.trsl.2014.05.013
62. Gabel K, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Differential Effects of Alternate-Day Fasting Versus Daily Calorie Restriction on Insulin Resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(9):1443-1450. doi:10.1002/oby.22564
63. Pavlou V, Cienfuegos S, Lin S, et al. Effect of Time-Restricted Eating on Weight Loss in Adults With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2339337. Published 2023 Oct 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.39337
64. Wang X, Li Q, Liu Y, Jiang H, Chen W. Intermittent fasting versus continuous energy-restricted diet for patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome for glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;179:109003. doi:10.1016/j.diabres.2021.109003
65. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017221854. Published 2018 Oct 9. doi:10.1136/bcr-2017-221854
66. Olansky L. Strategies for management of intermittent fasting in patients with diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(5):357-358. doi:10.3949/ccjm.84a.16118
67. Uldal S, Clemmensen KKB, Persson F, Færch K, Quist JS. Is Time-Restricted Eating Safe in the Treatment of Type 2 Diabetes?-A Review of Intervention Studies. *Nutrients.* 2022;14(11):2299. Published 2022 May 30. doi:10.3390/nu14112299
68. Altay M. Evidence-based information about intermittent fasting in diabetes patients: useful or harmful?. *Turk J Med Sci.* 2022;52(4):873-879. doi:10.55730/1300-0144.5386

69. Msane S, Khathi A, Sosibo A. Therapeutic Potential of Various Intermittent Fasting Regimens in Alleviating Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetes: A Narrative Review. *Nutrients*. 2024;16(16):2692. Published 2024 Aug 14. doi:10.3390/nu16162692
70. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(5):714-727. doi:10.1038/ijo.2010.171
71. Zhou XY, Guo KH, Huang SF, Liu RK, Zeng CP. Ketogenic diet combined with intermittent fasting: an option for type 2 diabetes remission?. *Nutr Rev*. 2025;83(2):e464-e470. doi:10.1093/nutrit/nuae014
72. Soliman GA. Intermittent fasting and time-restricted eating role in dietary interventions and precision nutrition. *Front Public Health*. 2022;10:1017254. Published 2022 Oct 28. doi:10.3389/fpubh.2022.1017254
73. Fico G, Hernández L, Cancela J, et al. Exploring the Frequency Domain of Continuous Glucose Monitoring Signals to Improve Characterization of Glucose Variability and of Diabetic Profiles. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):773-779. doi:10.1177/1932296816685717
74. Hannah KL, Nemlekar PM, Green CR, Norman GJ. Reduction in Diabetes-Related Hospitalizations and Medical Costs After Dexcom G6 Continuous Glucose Monitor Initiation in People with Type 2 Diabetes Using Intensive Insulin Therapy. *Adv Ther*. 2024;41(6):2299-2306. doi:10.1007/s12325-024-02851-8
75. Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, et al. Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000320. Published 2017 Feb 17. doi:10.1136/bmjdr-2016-000320
76. Borgundvaag E, Mak J, Kramer CK. Metabolic Impact of Intermittent Fasting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):902-911. doi:10.1210/clinem/dgaa926

77. Choi JH, Cho YJ, Kim HJ, et al. Effect of Carbohydrate-Restricted Diets and Intermittent Fasting on Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension Management: Consensus Statement of the Korean Society for the Study of Obesity, Korean Diabetes Association, and Korean Society of Hypertension. *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(2):100-122. doi:10.7570/jomes22009
78. Pavlidou E, Papadopoulou SK, Fasoulas A, et al. Diabesity and Dietary Interventions: Evaluating the Impact of Mediterranean Diet and Other Types of Diets on Obesity and Type 2 Diabetes Management. *Nutrients.* 2023;16(1):34. Published 2023 Dec 21. doi:10.3390/nu16010034

ZASTOSOWANIE LINZAGOLIKSU W TERAPII ENDOMETRIOZY

Aleksandra Grabska, Wiktoria Ignacy,
Monika Glapińska, Zuzanna Gułaj

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

Abstrakt: Endometrioza jest przewlekłą chorobą zapalną, charakteryzującą się obecnością tkanki endometrialnej poza jamą macicy, najczęściej w obrębie miednicy. Objawy obejmują ból miednicy, bolesne miesiączkowanie, dyspareunię (ból podczas stosunku płciowego) oraz trudności z płodnością. Leczenie może obejmować zarówno farmakoterapię, jak i interwencje chirurgiczne. Jednym z nowych i obiecujących leków stosowanych w terapii endometriozy jest linzagoliks. Badania wykazały, że w połączeniu z terapią wspomagającą (*add-back therapy*) skutecznie redukuje dolegliwości bólowe oraz poprawia jakość życia pacjentek. Działania niepożądane związane z leczeniem są zazwyczaj łagodne i występują z niską częstością. Linzagoliks stanowi nową opcję terapeutyczną w leczeniu endometriozy. Dzięki skuteczności w redukcji objawów bólowych i lepszej tolerancji w porównaniu z tradycyjnymi agonistami GnRH może być wartościową alternatywą terapeutyczną.

Słowa kluczowe: agonista gonadoliberyny, endometrioza, ginekologia, linzagoliks

Abstract: Endometriosis is a chronic inflammatory disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity, most commonly within the pelvic region. Symptoms include pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia (pain during sexual intercourse), and fertility issues. Treatment options include both pharmacological therapies and surgical interventions. One of the new and promising drugs used in the treatment of endometriosis is linzagolix. Studies have shown that, when combined with add-back therapy, it effectively reduces pain symptoms and improves patients' quality of life. The side effects associated with the treatment are generally mild and infrequent. Linzagolix represents a new therapeutic option for managing endometriosis. Due to its effectiveness in pain reduction and better tolerance compared to traditional GnRH agonists, it may serve as a valuable alternative in therapy.

Keywords: endometriosis, gonadoliberin agonist, gynecology, linzagolix

WSTĘP

Endometrioza definiowana jest jako obecność gruczołów i zrębu endometrium poza jamą macicy, najczęściej w obrębie miednicy mniejszej, choć zmiany mogą występować również w innych lokalizacjach. Jest to przewlekła, estrogenozależna choroba zapalna, która dotyczy kobiet w wieku rozrodczym i często wiąże się z bólem miednicy oraz niepłodnością. Szacuje się, że częstość jej występowania wynosi około 5%, a największa zapadalność obserwowana jest pomiędzy 25. a 35. rokiem życia. Istnieją także dane wskazujące na częstsze występowanie endometriozy u nastoletnich pacjentek z przewlekłym bólem miednicy [1]. Do najczęstszych objawów bólowych związanych z endometriozą należą bolesne miesiączkowanie (około 80% przypadków) oraz głęboka dyspareunia, czyli ból odczuwany podczas stosunku płciowego (około 30%) [2]. Rzadziej zgłaszane są takie dolegliwości jak dyschezja, dyzuria oraz ból miednicy występujący pomiędzy miesiączkami. Objawy te są zazwyczaj związane odpowiednio ze zmianami zlokalizowanymi w obrębie odbytnicy, pęcherza moczowego lub z owulacją [3]. Mechanizm bolesnego miesiączkowania w przebiegu endometriozy często ma charakter czynnościowy. U jego podstaw leży nadmierna produkcja prostaglandyn w jamie otrzewnej przez ektopową tkankę endometrialną, co prowadzi do wzmożonego napięcia mięśnia macicy (hipertonii) i wtórnego niedokrwienia tkanek [4]. U części pacjentek obserwuje się również hiperalgezę – nasilone odczuwanie bólu w odpowiedzi na bodźce fizjologiczne. Zjawisko to jest charakterystyczne dla bólu neuropatycznego i zazwyczaj wiąże się z uszkodzeniem struktur nerwowych lub przewlekłym stanem zapalnym [5]. Estradiol (E2) odgrywa istotną rolę w inicjacji i utrzymywaniu ognisk endometrialnych poprzez promowanie procesów zapalnych oraz hamowanie apoptozy komórek endometrium [1].

OBECNE MOŻLIWOŚCI LECZENIA

Celem farmakoterapii w leczeniu endometriozy jest zahamowanie owulacji, zniesienie miesiączkowania oraz osiągnięcie stabilnego środowiska hormonalnego steroidowego. Podejście to opiera się na założeniu, że odpowiedź endometrium eutopowego i ektopowego jest w dużej mierze zbliżona [6,7]. W terapii endometriozy zaproponowano szereg strategii hormonalnych. Na przestrzeni ostatnich czterech dekad szeroko zastosowanie znaleźli agoniści gonadoliberyny (GnRH), którzy farmakologicznie hamują przysadkowe wydzielanie gonadotropin poprzez zmniejszenie liczby receptorów GnRH na komórkach przysadki oraz

ich internalizację [8,9]. Działanie to jest poprzedzone krótkotrwałym okresem wzmożonej stymulacji, określanym jako „efekt *flare-up*” [10]. W celu ograniczenia tego zjawiska badano różne strategie, m.in. wstępne leczenie estroprogestagenami lub progestagenami, a także jednoczesne stosowanie inhibitorów aromatazy wraz z agonistami GnRH [11]. Następcze zahamowanie wydzielania estradiolu (E_2) prowadzi do stanu systemowej hipiestrogenii, co przyczynia się do redukcji bólu związanego z chorobą. Jednocześnie może jednak powodować objawy przypominające menopauzę, takie jak zaburzenia lipidowe, depresja, uderzenia gorąca czy spadek gęstości mineralnej kości (BMD). Objawy te można łagodzić poprzez zastosowanie tzw. terapii wspomagającej (*add-back therapy*) [12]. Agonisci GnRH znajdują również zastosowanie w przypadkach, gdy leczenie pierwszego rzutu okazuje się nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. Ponadto wykazano, że stosowanie agonistów GnRH przez co najmniej sześć miesięcy po zabiegu operacyjnym może zmniejszać ryzyko nawrotu choroby. Zgodnie z hipotezą progu E_2 , częściowe zahamowanie wydzielania estradiolu – przy jego stężeniach w surowicy w zakresie 20–50 pg/mL – może być wystarczające do skutecznej kontroli objawów chorób estrogenozależnych, jednocześnie minimalizując działania niepożądane wynikające z hipiestrogenii [1]. Doustne środki antykoncepcyjne oraz progestageny pozwalają na skuteczną, długoterminową kontrolę bólu u około dwóch trzecich kobiet z objawową postacią endometriozy [6,7]. W pozostałej jednej trzeciej przypadków konieczne może być leczenie chirurgiczne – zachowawcze bądź radykalne – w zależności od planów prokreacyjnych pacjentki.

LINZAGOLIKS

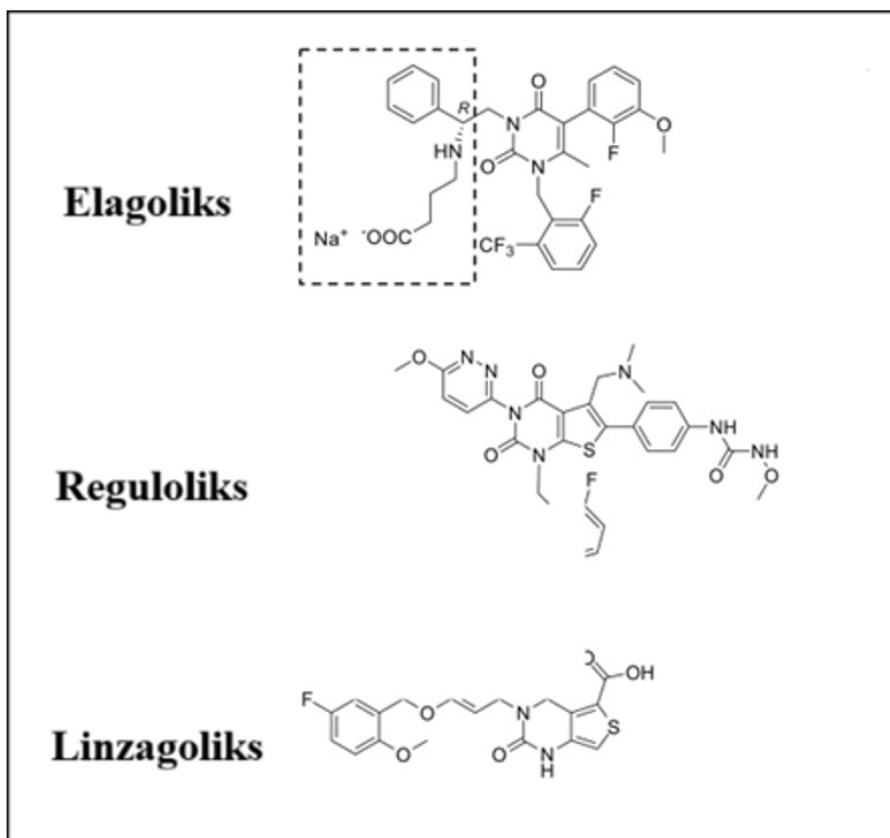
Mechanizm działania

Terapie wykorzystujące peptydowe modulatory receptora GnRH (GnRHR) wymagają podania podskórnego lub domięśniowego oraz zastosowania preparatów o przedłużonym uwalnianiu. Z tego względu od dawna istnieje duże zainteresowanie opracowaniem doustnych leków oddziałujących na receptor GnRH. Doustna forma podania zapewnia nie tylko lepszą współpracę pacjenta, ale także umożliwia szybkie i zależne od dawki kontrolowanie funkcji osi podwzgórze–przysadka–gonady (HPG), co jest trudne do osiągnięcia w przypadku niespersonalizowanego, ogólnoustrojowego stosowania analogów GnRH [13]. Od momentu odkrycia w 1989 roku słabej aktywności antagonistycznej

wobec GnRHR wykazywanej przez doustnie biodostępny lek przeciwrzybczy – ketokonazol – zidentyfikowano wiele niepeptydowych związków chemicznych zdolnych do wiązania się z receptorem GnRH [14]. W ostatnim czasie do użytku klinicznego wprowadzono trzy istotne związki: elagoliks – analog uracylu podstawiony w pozycjach 1, 3, 5 i 6 oraz posiadający centrum stereogeniczne w konfiguracji (R), relugoliks – pochodna tieno[2,3-b]pirymidyno-2,4-onu oraz linzagoliks – pochodna kwasu 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrotieno[3,4-d]pirymidyno-5-karboksyowego (Rys. 1). Te doustnie biodostępne antagoniści GnRH wiążą się selektywnie i konkurencyjnie z ludzkim przysadkowym receptorem GnRH, prowadząc do stabilnego i odwracalnego zahamowania wydzielania gonadotropin [15,16]. Badania *in vitro*, obejmujące ponad sto różnych receptorów błonowych, kanałów jonowych, enzymów i transporterów, wykazały, że linzagoliks charakteryzuje się niskim ryzykiem wywoływania działań poza docelowych (FDA: 210450; EMA: 13882). Związek ten znajduje zastosowanie w leczeniu chorób zależnych od hormonów płciowych, wykazując dobrą tolerancję oraz typowe dla blokady osi HPG działania niepożądane, takie jak uderzenia gorąca czy zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W przypadku długotrwałej terapii lub stosowania wysokich dawek efekty te można łągodzić poprzez terapię uzupełniającą z użyciem hormonów, np. estradiolu i octanu noretindronu [8,17–20]. W odróżnieniu od peptydowych antagonistów GnRH, doustne niepeptydowe GnRH-ant nie wywołują uwalniania histaminy. Stanowią one nowatorską klasę leków do leczenia schorzeń hormonalnych, wyróżniając się szybkim początkiem i końcem działania, większym komfortem stosowania dla pacjenta oraz korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do peptydowych analogów GnRH i selektywnych modulatorów receptora progesteronowego [21].

Farmakodynamika, farmakokinetyka i metabolizm

Linzagoliks szybko i w sposób zależny od dawki obniża poziom estradiolu, co przekłada się na natychmiastową poprawę w zakresie obfitych krwawień miesięczkowych (HMB) oraz bólu w obrębie miednicy. Dodatkową zaletą tego leku jest niska zmienność farmakodynamiczna oraz minimalne wahania stężenia E2 w ciągu doby. Co istotne, jego działanie jest szybko odwracalne – aktywność jajników zazwyczaj powraca w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu terapii [22]. Linzagoliks wykazuje liniowy profil farmakokinetyczny, z okresem półtrwania wynoszącym od 15 do 18 godzin. Charakteryzuje się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym, niską objętością dystrybucji oraz brakiem tendencji



Ryc. 1 Doustni niepeptydowi antagoniści GnRH [17]

do kumulowania się w tkance tłuszczowej. Brak wpływu pokarmu na wchłanianie leku oraz brak interakcji z enzymem CYP3A4 i inhibitorami transporterów, takimi jak organiczne polipeptydy transportujące aniony (OATP) 1B1 i 1B3, przekładają się na niskie ryzyko interakcji lekowych podczas terapii uzupełniającej [23]. Średnie stężenia linzagoliku w surowicy wynoszą od 3250 do 4750 ng/mL po podaniu dawki 100 mg oraz od 6700 do 11 700 ng/mL po dawce 200 mg [22].

EDELWEISS 3

Badanie EDELWEISS 3 było wieloośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniem fazy 3, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa linzagoliku w leczeniu bólu związanego z endometriozą o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu. Leczenie

polegało na doustnym podawaniu leku raz dziennie przez okres do sześciu miesięcy. Do badania włączono 486 kobiet z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem bólu związanego z endometriozą. Uczestniczki zostały losowo przydzielone w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup: placebo, 75 mg linzagoliku lub 200 mg linzagoliku w połączeniu z terapią wspomagającą (*add-back therapy*, ABT; 1 mg estradiolu oraz 0,5 mg octanu noretyndronu [NETA]). Nasilenie bólu oceniano codziennie za pomocą skali werbalnej, a dane rejestrowano w elektronicznych dziennikach pacjentek. Po trzech miesiącach stosowania linzagoliku grupa otrzymująca dawkę 200 mg w połączeniu z ABT osiągnęła główny punkt końcowy badania, wykazując klinicznie istotne i statystycznie istotne zmniejszenie zarówno bólu miesiączkowego, jak i bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką. Odsetek pacjentek uznanych za respondenci w zakresie bólu miesiączkowego wyniósł 72,9% w porównaniu z 23,5% w grupie placebo ($P < 0,001$), natomiast w zakresie bólu niezwiązanego z miesiączką – 47,3% vs. 30,9% ($P = 0,007$) [20]. W grupie otrzymującej 75 mg linzagoliku zaobserwowano istotną redukcję bólu miesiączkowego w porównaniu do placebo (44,0% vs. 23,5%, $P < 0,001$). Wpływ tej dawki na ból niezwiązany z miesiączką nie osiągnął istotności statystycznej ($P = 0,279$), choć widoczna była tendencja do poprawy. W obu grupach aktywnych odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia dyschezji i ogólnego bólu miednicy. Poprawa w zakresie dyspareunii była niewielka i nieistotna statystycznie. Po sześciu miesiącach terapii skuteczność w redukcji bólu miesiączkowego i bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką utrzymywała się zarówno w grupie otrzymującej 200 mg linzagoliku z ABT, jak i w grupie 75 mg linzagoliku bez ABT. Uzyskane wyniki potwierdzają, że linzagolik w dawce 200 mg w połączeniu z terapią wspomagającą stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego bólu związanego z endometriozą. Zastosowanie ABT pozwala na ograniczenie działań niepożądanych przy jednoczesnej poprawie jakości życia pacjentek. Dawka 75 mg linzagoliku może stanowić potencjalną alternatywę do długoterminowego leczenia bez konieczności włączania hormonalnej terapii wspomagającej, jednak zasadność takiego podejścia wymaga dalszych badań [24].

Jakość życia, oceniana za pomocą kwestionariusza EHP-30, wykazała statystycznie istotną poprawę w domenach bólu i bezradności we wszystkich grupach leczenia [23,25,26]. Wyjątek stanowiły zmiany w zakresie dyspareunii oraz trzech domen kwestionariusza EHP-30 (samopoczucie emocjonalne, wsparcie społeczne, obraz siebie), które poprawiły się istotnie statystycznie jedynie w grupie otrzymującej dawkę 200 mg. Takie wyniki mogą być związane z całkowitym

zahamowaniem stężenia E2 w surowicy przy dawce 200 mg (<20 pg/mL), podczas gdy przy niższych dawkach leku stężenie E2 było tylko częściowo zahamowane (20–60 pg/mL) [23].

Tabela 1) Porównanie wyników badania EDELWEISS 3 [opracowanie własne] [24]

Dawka	Grupa badawcza	Redukcja bólu związanego z miesiączką	Redukcja bólu nie-związanego z miesiączką	Zmniejszenie nasilenia dyschezji i ogólnego bólu miednicy	Zmniejszenie dyspareunurii
75mg	n=162	44%	nieistotna statystycznie	znaczne	nieistotne statystycznie
200mg+ABT	n=162	72,9%	43,7%	znaczne	nieistotne statystycznie

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Depresja i zaburzenia nastroju

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących depresji i innych zaburzeń nastroju w okresie od 24. do 52. tygodnia analizowano na podstawie badania PRIMROSE 1 i 2 — randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań klinicznych fazy 3, mających na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linzagoliku w dawkach 100 mg i 200 mg raz dziennie, z ABT lub bez niej. Zastosowano standaryzowany test MedDRA (*Standardized MedDRA Query*) dotyczący depresji i samobójstw/samookaleczeń, poszerzony o zgłoszenia dotyczące lęku. Wahania nastroju odnotowano u jednej pacjentki (1,1%) w PRIMROSE 2, a objawy lęku u jednej pacjentki (1,1%) w PRIMROSE 1 — obie należały do grupy placebo/200 mg + ABT. Przypadek depresji zgłoszono u jednej pacjentki (1,1%) w PRIMROSE 2 w grupie otrzymującej 200 mg linzagoliku z ABT, zarówno przed, jak i po 24. tygodniu leczenia. Nie zgłoszono żadnych przypadków myśli samobójczych, chwiejności emocjonalnej ani ogólnych zaburzeń nastroju [27].

Wpływ linzagoliku na gęstość mineralną kości

W badaniach fazy 3 PRIMROSE 1 i PRIMROSE 2 średni procentowy ubytek BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po 24 tygodniach leczenia wynosił

od 0 do 2% w grupach otrzymujących linzagliks w dawkach 100 mg, 100 mg z ABT oraz 200 mg z ABT. W grupie przyjmującej linzagliks 200 mg bez ABT odnotowano spadek BMD na poziomie 3–4% [28]. Między 24. a 52. tygodniem leczenia tempo utraty BMD uległo spowolnieniu (linzagliks 200 mg bez ABT nie był badany w tym okresie) [28,29]. Ocena po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (tydzień 76) wykazała częściowe odzyskiwanie BMD względem wartości z 52. tygodnia we wszystkich analizowanych grupach [29]. W badaniu fazy 3 EDELWEISS 3, obejmującym kobiety z umiarkowanym do ciężkiego bólem związanym z endometriozą, średni spadek BMD w odcinku lędźwiowym po 6 miesiącach leczenia wynosił 0,79% w grupie linzagliks 200 mg + ABT oraz 0,89% w grupie linzagliks 75 mg [30]. W badaniu fazy 2 EDELWEISS, prowadzonym w układzie zróżnicowanych dawek, po 24 tygodniach leczenia odnotowano średnie spadki BMD w odcinku lędźwiowym na poziomie <1% w grupach 50 mg i 75 mg, 1,37% w grupie 100 mg oraz 2,6% w grupie 200 mg [24]. Redukcje BMD w szyjce kości udowej i całkowitym biodrze również wykazywały zależność od dawki. W 52. tygodniu leczenia spadki BMD w odcinku lędźwiowym wynosiły ≤1,14% w grupach 50 mg i 75 mg oraz 1,4% i 2,19% w grupach 100 mg i 200/100 mg [31].

Pozostałe działania niepożądane

W badaniach klinicznych (ponad 2 150 pacjentów do lutego 2021) linzagliks był dobrze tolerowany, wykazując dobry profil bezpieczeństwa [32]. W badaniach fazy I odsetek pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym wynosił 69–93% [22] oraz 88–100% [8]. Najczęstsze z nich to bóle głowy i uderzenia gorąca, przy czym te ostatnie występowały częściej przy wyższych dawkach, szczególnie bez terapii uzupełniającej: 56% (200 mg) vs. 0–13% (z terapią uzupełniającą) [8,22]. Uderzenia gorąca były związane z hipiestrogenizmem (<20 pg/ml) [8]. W badaniu EDELWEISS odsetek pacjentów z co najmniej jednym działaniem niepożądanym po 12 tygodniach wynosił od 54% (placebo) do 72% (200 mg), a najczęstsze z nich to bóle głowy i uderzenia gorąca, które występowały częściej w grupach wyższych dawek. Wystąpiły cztery ciężkie, w tym jedna ektopowa [23]. W badaniach fazy III PRIMROSE 1 i 2 najczęstszym działaniem niepożądanym były uderzenia gorąca (32–35% w grupie 200 mg) [33].

SZANSE NA PRZYSZŁOŚĆ

Endometrioza wymaga długoterminowego leczenia, w tym farmakoterapii, aby uniknąć powtarzających się zabiegów chirurgicznych [26,34]. Oporność na progesteron może wyjaśniać brak odpowiedzi u 33% pacjentek na OCP i progestogeny [26]. Linzagoliks, w różnych dawkach, tłumi funkcję jajników w sposób zależny od dawki i reguluje poziom estradiolu, co może przynieść ulgę w bólu związanym z endometriozą, zmniejszając skutki hipoestrogenizmu. Należy przeprowadzić badania porównawcze z terapią estro-progestagenową, aby ocenić korzyści antagonistów GnRH w porównaniu do tradycyjnych leków. W przypadku endometriomów jajników, które słabo odpowiadają na leczenie farmakologiczne, kobiety często muszą wybierać między operacją a zapłodnieniem *in vitro* [35,36]. Stosowanie terapii farmakologicznej pooperacyjnie zmniejsza ryzyko nawrotów [37,38], a przyszłe badania powinny porównać progestageny z nowymi strategiami, w tym antagonistami GnRH. Zmiany endometrialne głębokie, szczególnie te powyżej 2–3 cm, często są odporne na leczenie farmakologiczne [26,34]. Agoniści GnRH zmniejszają rozmiar tych zmian przed operacją, co umożliwia mniej inwazyjne zabiegi [39]. Wstępne wyniki badań sugerują, że antagoniści GnRH mogą stanowić alternatywę dla agresywnej chirurgii. Odpowiednia konsultacja pacjentek z endometriozą jest kluczowa, a badania nad alternatywnymi terapiami farmakologicznymi są niezbędne, zwłaszcza w kontekście kosztów związanych z leczeniem endometriozy, które wynoszą 69,4 miliarda dolarów rocznie [9,40]. Przyszłe badania powinny skupić się na porównaniach antagonistów GnRH z tradycyjnymi terapiami oraz ich efektywności u kobiet z opornością na progesteron.

REFERENCJE

1. Dababou S, Garzon S, Laganà AS, et al. Linzagolix: a new GnRH-antagonist under investigation for the treatment of endometriosis and uterine myomas. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2021;30(9):903-911. doi:10.1080/13543784.2021.1957830
2. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reproduction*. 2006;22(1):266-271. doi:10.1093/humrep/del339

3. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Human Reproduction Update*. 2005;11(6):595-606. doi:10.1093/humupd/dmi029
4. Howard FM. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2009;16(5):540-550. doi:10.1016/j.jmig.2009.06.017
5. Anaf V. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Human Reproduction*. 2000;15(8):1744-1750. doi:10.1093/humrep/15.8.1744
6. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2008;22(2):275-306. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.10.001
7. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis. *Drugs*. 2009;69(6):649-675. doi:10.2165/00003495-200969060-00002
8. Pohl O, Marchand L, Bell D, Gotteland JP. Effects of combined GnRH receptor antagonist linzagolix and hormonal add-back therapy on vaginal bleeding—delayed add-back onset does not improve bleeding pattern. *Reprod Sci*. 2020;27(4):988-995. doi:10.1007/s43032-020-00172-z
9. Soliman AM, Surrey E, Bonafede M, Nelson JK, Castelli-Haley J. Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. *Adv Ther*. 2018;35(3):408-423. doi:10.1007/s12325-018-0667-3
10. Perricos A, Wenzl R. Efficacy of elagolix in the treatment of endometriosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017;18(13):1391-1397. doi:10.1080/14656566.2017.1359258
11. Della Corte L, Barra F, Mercorio A, et al. Tolerability considerations for gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020;16(9):759-768. doi:10.1080/17425255.2020.1789591

12. Barra F, Vitale SG, Seca M, et al. The potential role of elagolix for treating uterine bleeding associated to uterine myomas. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(12):1419-1430. doi:10.1080/14656566.2020.1755254
13. Betz SF, Zhu YF, Chen C, Struthers RS. Non-Peptide Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonists. *J Med Chem*. 2008;51(12):3331-3348. doi:10.1021/jm701249f
14. Tukun FL, Olberg DE, Riss PJ, Haraldsen I, Kaass A, Klaveness J. Recent Development of Non-Peptide GnRH Antagonists. *Molecules*. 2017;22(12):2188. doi:10.3390/molecules22122188
15. Chen C, Wu D, Guo Z, et al. Discovery of Sodium R-(+)-4-{2-[5-(2-Fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino} butyrate (Elagolix), a Potent and Orally Available Nonpeptide Antagonist of the Human Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor. *J Med Chem*. 2008;51(23):7478-7485. doi:10.1021/jm8006454
16. Miwa K, Hitaka T, Imada T, et al. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a Potent, Orally Active, Non-Peptide Antagonist of the Human Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor. *J Med Chem*. 2011;54(14):4998-5012. doi:10.1021/jm200216q
17. Al-Hendy A, Bradley L, Owens CD, et al. Predictors of response for elagolix with add-back therapy in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(1):72.e1-72.e50. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.032
18. Carr BR, Stewart EA, Archer DF, et al. Elagolix Alone or With Add-Back Therapy in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132(5):1252-1264. doi:10.1097/aog.0000000000002933
19. Ali M, Chen HY, Chiang YF, Badary OA, Hsia SM, Al-Hendy A. An evaluation of relugolix/estradiol/norethindrone acetate for the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2022;23(4):421-429. doi:10.1080/14656566.2022.2030705

20. Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, et al. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*. 2022;400(10356):896-907. doi:10.1016/s0140-6736(22)01475-1
21. Casati L, Ciceri S, Maggi R, Bottai D. Physiological and pharmacological overview of the gonadotropin releasing hormone. *Biochemical Pharmacology*. 2023;212:115553. doi:10.1016/j.bcp.2023.115553
22. Pohl O, Marchand L, Fawkes N, Gotteland JP, Loumaye E. Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist Mono- and Combination Therapy With Estradiol/Norethindrone Acetate Add-Back: Pharmacodynamics and Safety of OBE2109. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;103(2):497-504. doi:10.1210/jc.2017-01875
23. Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *Fertility and Sterility*. 2020;114(1):44-55. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.02.114
24. Donnez J, Becker C, Taylor H, et al. Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain: a prospective, randomized, double-blind, Phase 3 study (EDELWEISS 3). *Human Reproduction*. 2024;39(6):1208-1221. doi:10.1093/humrep/deae076
25. Bestel E, Gotteland JP, Donnez J, Taylor RN, Garner EI. Quality of Life Results After 52 Weeks of Treatment With Linzagolix for Endometriosis-Associated Pain [30B]. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;135(1):26S-27S. doi:10.1097/01.aog.0000663200.75027.38
26. Donnez J, Dolmans MM. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *JCM*. 2021;10(5):1085. doi:10.3390/jcm10051085
27. Marsh EE, Catherino W, Al-Hendy A, Donnez J, Bestel E, Garner E. Incidence of Mood Disorders in Women Treated With Linzagolix: 52-week Results From Two Phase 3 Trials [A106]. *Obstetrics & Gynecology*. 2022;139(1):31S-31S. doi:10.1097/01.aog.0000826744.44400.f7

28. Stewart EA, Taylor HS, Taylor RN, et al. Efficacy And Safety Of Linzagolix (Lgx) For The Treatment Of Heavy Menstrual Bleeding (Hmb) Due To Uterine Fibroids (Uf): Results From Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *Fertility and Sterility*. 2020;114(3):e527. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.09.016
29. Keam SJ. Linzagolix: First Approval. *Drugs*. 2022;82(12):1317-1325. doi:10.1007/s40265-022-01753-9
30. ObsEva. ObsEva announces positive topline results for linzagolix 200 mg with add-back therapy in the phase 3 EDELWEISS 3 trial in patients with moderate-to-severe endometriosis-associated pain [media release]. 6 Jan 2022. <https://www.obseva.com/>.
31. Taylor H, Donnez J, Petraglia F, et al. O-135 Long term secondary efficacy of linzagolix for heavy menstrual bleeding (HMB) due to uterine fibroids (UF): 52-week results from two placebo-controlled, randomized, phase 3 trials. *Human Reproduction*. 2021;36(Supplement_1). doi:10.1093/humrep/deab126.060
32. Financial reports. ObsEva. Available from: www.obseva.com/financial-reports
33. Bradley LD, Marsh EE, Garner E. Linzagolix May Address The Long-Term Treatment Needs Of Women With Uterine Fibroids (Uf) Who Have Contraindications To Hormonal Add-Back Therapy (Abt): Results From Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *Fertility and Sterility*. 2020;114(3):e527. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.09.017
34. Donnez J, Dolmans MM. GnRH Antagonists with or without Add-Back Therapy: A New Alternative in the Management of Endometriosis? *IJMS*. 2021;22(21):11342. doi:10.3390/ijms222111342
35. Lessey BA, Gordts S, Donnez O, et al. Ovarian endometriosis and infertility: in vitro fertilization (IVF) or surgery as the first approach? *Fertility and Sterility*. 2018;110(7):1218-1226. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.003
36. Donnez J. Women with endometrioma-related infertility face a dilemma when choosing the appropriate therapy: surgery or in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2018;110(7):1216-1217. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.002

37. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022;2022(2). doi:10.1093/hropen/hoac009
38. Capezzuoli T, Vannuccini S, Mautone D, et al. Long-term hormonal treatment reduces repetitive surgery for endometriosis recurrence. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021;42(2):451-456. doi:10.1016/j.rbmo.2020.09.018
39. Donnez O, Donnez J. Deep endometriosis: The place of laparoscopic shaving. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2021;71:100-113. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.05.006
40. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod*. 2016;31(4):712-722. doi:10.1093/humrep/dev335

NARAŻENIE NA MIKROPLASTIK I NANOPLASTIK A ZDROWIE REPRODUKCYJNE KOBIET I MĘŻCZYZN

Emilia Czech, Gabriela Bołoz, Maria Janas, Julia Lis

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

Abstrakt: W ostatnich latach globalna produkcja plastiku wzrosła do ponad 400 milionów ton rocznie. Wraz z tym narasta problem środowiskowy i zdrowotny związany z ekspozycją na mikroplastiki (MPs) i nanoplastiki (NPs) – syntetyczne cząstki o rozmiarach odpowiednio 1 µm - 5 mm oraz poniżej 1 µm. MPs i NPs mogą dostawać się do organizmu człowieka głównie poprzez spożycie skażonej żywności i wody, inhalację, oraz kontakt skórny. Coraz liczniejsze badania dowodzą ich szkodliwego wpływu na układ hormonalny i rozrodczy. Celem niniejszej pracy jest analiza dostępnych danych naukowych dotyczących wpływu MPs/NPs na zdrowie reprodukcyjne człowieka. Szczególną uwagę poświęcono mechanizmom toksyczności, takim jak zaburzenia hormonalne, stres oksydacyjny, uszkodzenia DNA oraz wpływ na funkcję jajników i jakość nasienia. U kobiet wykazano, że ekspozycja na MPs/NPs może prowadzić do zmniejszenia rezerwy jajnikowej, zaburzeń hormonalnych i nasilonego stresu oksydacyjnego, co w konsekwencji może utrudniać zajście w ciążę. Potwierdzono również obecność cząsteczek plastiku w płynach biologicznych, takich jak krew, mleko matki i płyn owodniowy, co rodzi poważne obawy dotyczące ich potencjalnego wpływu na rozwój płodu. Zidentyfikowano obecność MPs/NPs w łożysku, a także ich możliwy udział w ograniczeniu wzrostu wewnątrzmacicznego (IUGR) oraz zmianach metabolicznych i immunologicznych u noworodków. U mężczyzn natomiast odnotowano spadek jakości nasienia związany z ekspozycją na MPs/NPs – w tym obniżoną liczbę i ruchliwość plemników oraz zwiększoną fragmentację DNA. Badania sugerują, że mikro- i nanoplastiki mogą zaburzać spermatogenezę, prowadzić do uszkodzeń komórek Sertoliego i Leydiga oraz obniżyć poziom hormonów płciowych, takich jak testosteron. Podsumowując, dostępne dane naukowe potwierdzają, że MPs/NPs stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia reprodukcyjnego człowieka. Konieczne są dalsze, długoterminowe badania w celu pełnego zrozumienia mechanizmów ich działania oraz wyznaczenia progów toksyczności. Równocześnie należy rozwijać strategie ograniczania ekspozycji na MPs/NPs w codziennym życiu i opracowywać regulacje prawne w celu minimalizacji ich obecności w środowisku.

Słowa kluczowe: mikroplastiki (MPs), nanoplastiki (NPs), płodność, zdrowie reprodukcyjne, zaburzenia hormonalne

Abstract: In recent years, global plastic production has risen to over 400 million tons annually. This increase has been accompanied by growing environmental and health concerns related to exposure to microplastics (MPs) and nanoplastics (NPs)—synthetic particles measuring 1 μm –5 mm and less than 1 μm in size, respectively. MPs and NPs can enter the human body primarily through the consumption of contaminated food and water, inhalation, and dermal contact. A growing body of research confirms their harmful impact on the endocrine and reproductive systems. The aim of this study is to analyze available scientific data on the effects of MPs/NPs on human reproductive health. Particular attention is given to toxicity mechanisms such as hormonal imbalances, oxidative stress, DNA damage, and their impact on ovarian function and sperm quality. In women, exposure to MPs/NPs has been shown to reduce ovarian reserve, cause hormonal disruptions, and increase oxidative stress, which can impair fertility. The presence of plastic particles in biological fluids such as blood, breast milk, and amniotic fluid raises significant concerns about their potential influence on fetal development. MPs/NPs have been identified in the placenta, and their possible contribution to intrauterine growth restriction (IUGR), as well as metabolic and immune disturbances in newborns, has been suggested. In men, a decline in semen quality has been associated with exposure to MPs/NPs, including reduced sperm count and motility, and increased DNA fragmentation. Research suggests that micro- and nanoplastics may impair spermatogenesis, damage Sertoli and Leydig cells, and reduce the levels of sex hormones such as testosterone. In conclusion, available scientific evidence confirms that MPs/NPs pose a significant threat to human reproductive health. Further long-term studies are essential to fully understand the mechanisms of their action and to establish toxicity thresholds. At the same time, strategies to reduce daily exposure to MPs/NPs must be developed, along with legal regulations to minimize their presence in the environment.

Keywords: fertility, hormonal disruption, microplastics (MPs), nanoplastics (NPs), reproductive health

WSTĘP

Mikroplastiki (MPs) i nanoplastiki (NPs) to drobne cząstki polimerów syntetycznych szeroko obecne w środowisku, wodzie pitnej oraz żywności. Termin „mikroplastiki” został po raz pierwszy użyty w literaturze naukowej w 2004 roku przez Thompsona i współpracowników. Mikroplastiki definiuje się jako cząstki o średnicy od 1 μm do 5 mm, natomiast nanoplastiki to cząstki mniejsze niż 1 μm [1,2]. Ze względu na ich mikroskopijny rozmiar, nanoplastiki charakteryzują się zwiększonym stosunkiem powierzchni do objętości, co prowadzi do większej bioreaktywności i potencjalnie wyższej toksyczności [3].

Mikroplastiki i nanoplastiki mogą negatywnie wpływać na różne układy organizmu człowieka. W układzie oddechowym wdychane cząstki osadzają się w płucach, powodując stany zapalne, astmę oraz zwiększone ryzyko raka płuc. W układzie pokarmowym mogą zaburzać barierę jelitową, zmieniać mikrobiom jelitowy oraz prowadzić do problemów trawiennych i chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca i otyłość [4]. Cząstki o średnicy poniżej 1,5 μm mogą przekraczać barierę jelitową i przedostawać się do innych narządów. Po wchłonięciu

w jelicie cienkim nanoplastiki mogą być transportowane przez układ limfatyczny do wątroby, gdzie podlegają krążeniu wątrobowo-jelitowemu i ponownie trafiają do jelit z żółcią lub są magazynowane w komórkach wątroby [3].

W układzie nerwowym nanoplastiki mogą przekraczać barierę krew-mózg, co wiąże się z ryzykiem rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i Parkinsona. Ponadto, mikroplastiki działają jako endokrynne disruptory, zakłócając gospodarkę hormonalną oraz funkcjonowanie układu immunologicznego [4].

Badania sugerują, że MPs i NPs mogą zaburzać rozwój komórek rozrodczych, a ich toksyczność dla jajników i jąder zależy od wielkości cząstek. Niepłodność dotyka ponad 15% par na całym świecie, a wśród czynników środowiskowych coraz częściej wymienia się ekspozycję na mikroplastiki i nanoplastiki [5].

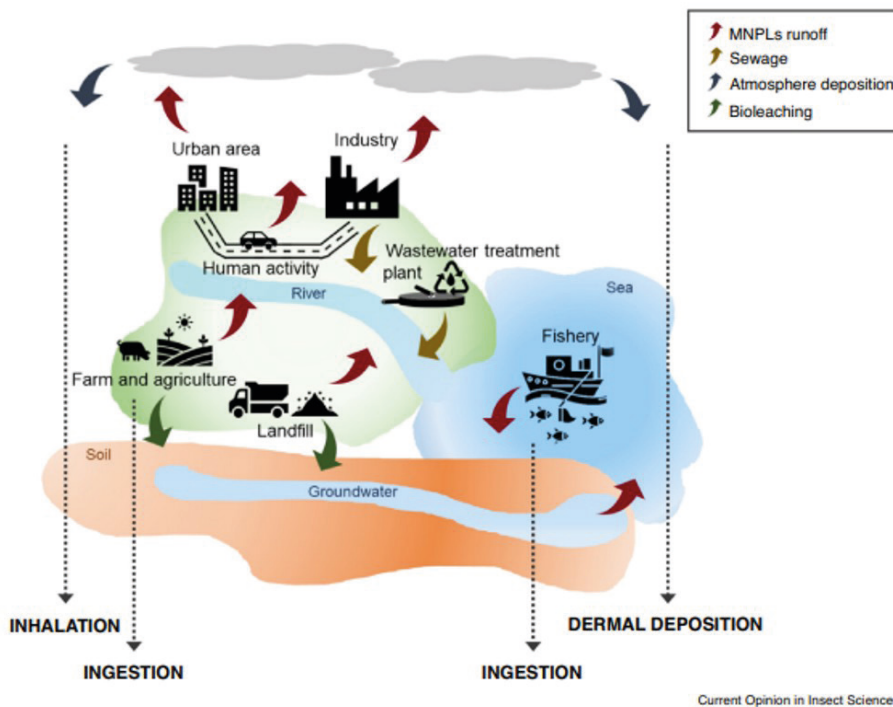
Celem niniejszej pracy jest analiza potencjalnych zagrożeń dla zdrowia reprodukcyjnego człowieka wynikających z ekspozycji na mikro- i nanoplastiki, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na funkcjonowanie jajników i jąder. W artykule przeanalizowano publikacje naukowe dostępne w bazach Google Scholar oraz PubMed, aby przedstawić aktualny stan wiedzy w tym obszarze.

MIKROPLASTIK I NANOPLASTIK – ŹRÓDŁA I DROGI EKSPOZYCJI

W badaniach z 2018 oszacowano, że produkcja plastiku wzrosła z kilku ton w latach 50. XX wieku do blisko 400 milionów ton w 2018 roku. Odpady plastikowe zostały uznane za wszechobecne, stosunkowo niebiodegradowalne i szeroko rozproszone w różnych ekosystemach. Mają one skłonność do tworzenia zarówno homo-, jak i hetero-agregatów, co zostało podkreślone w wielu badaniach. Tworzenie się tych agregatów prowadzi do zjawisk bioakumulacji, co powoduje szkodliwe skutki dla organizmów żywych [6].

W środowiskach wodnych przedostają się do sieci pokarmowej poprzez transfer troficzny, głównie z owocami morza. Natomiast uprawy nawadniane skażoną wodą są kolejnym źródłem narażenia ludzi na mikrocząsteczki poprzez spożycie. Konsekwencją jest spożywanie przez ludzi roślin, produktów pochodzenia zwierzęcego oraz wody pitnej skażonych MPs i NPs. Część mikro- i nanoplastików pochodzących z wyżej wymienionych źródeł pozostaje zawieszona w powietrzu. Następuje ciągła wymiana zanieczyszczeń przenoszonych drogą powietrzną między atmosferą a powierzchnią ziemi. MPs/NPs rozprzestrzeniają się w różnych niszach środowiskowych (jak pokazano na Rysunku 1) poprzez sieć

wzajemnych połączeń. W konsekwencji ludzie są narażeni na plastikowe mikro-partykuły poprzez różne drogi ekspozycji [7].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono sieć powiązań środowiskowych, poprzez którą mikro- i nanoplastiki (MPs/NPs) rozprzestrzeniają się we wszystkich niszach ekologicznych, docierając do organizmu człowieka różnymi drogami ekspozycji, [7]

Źródła mikro- i nanocząsteczek

Mikroplastiki (MPs) i nanoplastiki (NPs) klasyfikuje się na podstawie ich źródeł jako pierwotne i wtórne. Cole i in. w 2011 jako pierwsi zdefiniowali, że mikroplastiki pierwotne są produkowane w wymiarach mniejszych niż 5 mm, natomiast mikroplastiki wtórne powstają na skutek degradacji większych tworzyw sztucznych [8].

Pierwotne mikro- i nanoplastiki pochodzą głównie z granulatów plastikowych oraz produktów kosmetycznych zawierających mikrogranulki. Mikrogranulki to specyficzny rodzaj mikroplastików, najczęściej wykonanych z polietylenu (PE), polipropylenu (PP) i polistyrenu (PS), które są celowo dodawane do

kosmetyków i produktów higienicznych, ponieważ są środkami złuszczałymi i czyszczącymi w kosmetykach. Kolorowe mikrogranulki poprawiają estetykę kosmetyków, aczkolwiek stanowią poważne zagrożenie, ponieważ po spłukaniu przez kanalizację przechodzą przez oczyszczalnie ścieków i trafiają do zbiorników wodnych. Szacuje się, że około 11% plastikowych odpadów wprowadzanych do Morza Północnego pochodzi z mikrogranulek. Jednolity rozmiar cząsteczek oraz sferyczny kształt cząstek, sprawia że kosmetyki mają jedwabistą strukturę i łatwą rozprowadzalność. Inne ważne źródła pierwotnych MPs\NPs to sztuczne murały, farby, prane tekstylia, ścieki, osady ściekowe, plastikowe bieżnie w szkołach, gumowe drogi oraz ścieranie opon pojazdów.

Wtórne źródła mikro- i nanoplastików to procesy degradacji środowiskowej, takich jak: biodegradacja, korozja chemiczna, fotooksydacja, zmiany temperatury, oddziaływania mechaniczne, np. ścieranie, erozja, działanie fal morskich. Do głównych źródeł wtórnych mikro- i nanoplastików zalicza się odpady komunalne, takie jak: folie rolnicze, plastikowe torby i butelki, sieci rybackie, transport morski, ścieranie opon pojazdów i ścieranie oznakowań drogowych, inne odpady z tworzyw sztucznych o dużych rozmiarach [6].

Tabela 1. Przedstawia źródła pierwotne i źródła wtórne mikro- i nanoplastików, [opracowanie własne], [6,7,8]

Źródła pierwotne	Źródła wtórne
Kosmetyki i produkty higieniczne – mikrogranulki w peelingach, pastach do zębów i kosmetykach zawierających plastikowe cząsteczki	Degradacja plastiku w środowisku – torby foliowe, butelki PET i inne odpady plastikowe ulegają fragmentacji pod wpływem promieniowania UV, temperatury i ścierania mechanicznego
Przemysł tekstylny – syntetyczne włókna uwalniane podczas prania ubrań z poliestru, nylonu i akrylu	Zanieczyszczenia wodne – ścieki zawierające drobiny plastiku z domowych i przemysłowych źródeł dostające się do rzek i oceanów
Opony samochodowe – ścieranie gumy i tworzyw sztucznych na drogach prowadzi do uwalniania mikrocząstek plastiku	Śmieci morskie – plastikowe odpady, takie jak sieci rybackie i jednorazowe produkty, które ulegają rozkładowi w wodzie
Granulki przemysłowe (nurdle) – surowce do produkcji plastikowych wyrobów, często gubione podczas transportu	Odpady budowlane – mikroplastiki pochodzące z izolacji, materiałów konstrukcyjnych i przewodów
Przemysł farbiarski i malarski – cząstki plastiku w farbách i lakierach, które dostają się do powietrza i wód powierzchniowych	Zanieczyszczenia rolnicze – stosowanie nawozów zawierających mikroplastiki oraz nawadnianie pól wodą zanieczyszczoną

Drogi ekspozycji

Trzy główne drogi ekspozycji na mikro- i nanocząsteczki to: spożycie zanieczyszczonej wody lub żywności, wdychanie powietrza zawierającego cząsteczki mikroplastiku i nanoplastiku oraz kontakt skórny z zanieczyszczoną wodą, powietrzem, tekstyliami i kosmetykami.

Mikroplastiki zostały wykryte w różnorodnych produktach konsumpcyjnych i środowiskowych, w tym w wodzie pitnej, wodzie butelkowanej, artykułach spożywczych pochodzenia morskiego (np. ryby hodowlane, małże), a także w soli morskiej i jeziornej. W wodzie butelkowanej dominującymi polimerami były politereftalan etylenu (PET) oraz polipropylen (PP). Zgodnie z wynikami jednego z badań, mikro- i nanoplastiki stwierdzono aż w 88% próbek wody z kranu, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Podobne zanieczyszczenia wykryto także w herbacianych torebkach dostępnych w obrocie detalicznym [9].

Pomimo rygorystycznych standardów dotyczących jakości żywności i wody, szacuje się, że przeciętny mieszkaniec Stanów Zjednoczonych spożywa rocznie od 39 000 do 52 000 cząstek mikro- i nanoplastików. Warto podkreślić, że znaczna część ekspozycji może pochodzić z zanieczyszczonego kurzu osiadającego na naczyniach, opakowaniach i powierzchniach kuchennych, co może stanowić istotniejsze źródło niż sama żywność [10].

Obecność mikroplastików w powietrzu również rodzi istotne zagrożenia dla zdrowia publicznego. Cząsteczki te są zdolne do penetracji głębokich partii układu oddechowego, omijając naturalne mechanizmy obronne organizmu. Są one również składnikiem cząstek zawieszonych (PM), a duża część pyłu obecnego wewnątrz pomieszczeń zawiera właśnie mikroplastiki. W szczególności mikrowłókna – dominująca forma mikroplastików w atmosferze – mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, zwłaszcza wśród osób narażonych zawodowo, np. pracowników przemysłu [11].

W badaniu przeprowadzonym przez Amato-Lourenço i współpracowników, w 13 z 20 próbek tkanki płucnej pobranej od osób niepalących wykryto łącznie 33 cząstki polimerowe oraz 4 włókna. Średni rozmiar tych cząstek wynosił od 8,12 do 16,8 μm , a średnia masa badanej próbki wynosiła 3,28 g [12].

Ekspozycja na mikro- i nanoplastiki może również zachodzić poprzez kontakt skórny. Dotyczy to m.in. stosowania kosmetyków, preparatów higienicznych i leczniczych, a także kontaktu z materiałami używanymi w medycynie, takimi jak implanty czy urządzenia chirurgiczne. Mikroplastiki zidentyfikowano w licznych produktach codziennego użytku, w tym w mydłach, maseczkach ochronnych,

kremach przeciwsłonecznych i pastach do zębów, głównie w postaci mikrogranulek [10]. Wskazuje się, że najczęstszymi drogami ich przenikania przez skórę są mieszki włosowe, gruczoły potowe oraz uszkodzona bariera naskórkowa [11].

Tabela 1. Przedstawia ekspozycję na mikroplastiki poprzez spożycie, inhalację i kontakt skórny, [opracowanie własne], [9,10,11]

Spożycie	Inhalacja	Kontakt skórny
owoce morza	kurz domowy i miejskie zanieczyszczenia powietrza	kosmetyki i produkty higieniczne
sól kuchenna	pranie odzieży syntetycznej	tekstyli syntetyczne
cukier i inne przetworzone produkty spożywcze	spalanie odpadów plastikowych	kurz atmosferyczny
żywność pakowana w plastik	opony samochodowe	woda zanieczyszczona mikroplastikami

Więcej niż 80% mikrocząsteczek w środowisku pochodzi z tekstyliów, opon samochodowych i pyłu miejskiego. Udowodniono, że wiele włókien syntetycznych, takich jak poliester, nylon, akryl i spandex, może uwalniać się z odzieży podczas użytkowania i prania. Podczas jednego cyklu prania o wadze 6 kg uwalnia się ponad 700 000 włókien mikroplastiku. Mikroplastiki uwalniają i absorbują związki takie jak:wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (PAHs), polichlorowane bifenyle (PCBs), antybiotyki, a także jak bisfenol A (BPA), ftalany i inne substancje szkodliwe dla zdrowia [11].

MECHANIZMY TOKSYCZNOŚCI MIKROPLASTIKU I NANOPLASTIKU

Zarówno mikroplastiki (MPs), jak i nanoplastiki (NPs) stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia człowieka. Ze względu na swoje niewielkie rozmiary, nanoplastiki wykazują szczególnie wysoką toksyczność. Cechują się zdolnością do przekraczania barier biologicznych, takich jak bariera krew–mózg, łożyskowa czy jelitowa, co umożliwia im oddziaływanie bezpośrednio na poziomie komórkowym, a nawet subkomórkowym [13]. W odróżnieniu od nich, mikroplastiki wykazują przede wszystkim działanie toksyczne o charakterze metabolicznym, wpływając negatywnie na funkcjonowanie narządów oraz zaburzając homeostazę organizmu.

Dotychczasowe badania wykazały, że mikro- i nanoplastiki mogą bezpośrednio oddziaływać na różne typy komórek, wywołując uszkodzenia cytotoksyczne, stres oksydacyjny, reakcje zapalne oraz zaburzenia w metabolizmie komórkowym i proliferacji. Toksyczność tych cząstek zależy od wielu czynników fizykochemicznych, w tym rozmiaru, ładunku powierzchniowego, składu chemicznego oraz obecności dodatków chemicznych, takich jak stabilizatory, barwniki czy substancje zaburzające gospodarkę hormonalną [14].

Pomimo rosnącej liczby dowodów na szkodliwe działanie MNLPs, nadal istnieje pilna potrzeba kontynuowania badań w tym zakresie. W szczególności wymagają wyjaśnienia długofalowe skutki akumulacji tych cząstek w tkankach ludzkich oraz ich wpływ na funkcje biologiczne i ryzyko rozwoju chorób przewlekłych [13].

Stres oksydacyjny i jego wpływ na komórki rozrodcze

Jednym z kluczowych mechanizmów toksycznego działania MNLPs na organizm człowieka jest indukcja stresu oksydacyjnego. Proces ten zachodzi głównie poprzez zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu (ROS), co może prowadzić do szeregu zaburzeń komórkowych, w tym do uszkodzenia błon komórkowych, dysfunkcji mitochondrialnej, zakłócenia metabolizmu energetycznego oraz nasilenia peroksydacji lipidów. Nanoplastiki, ze względu na swoje niewielkie rozmiary i dużą powierzchnię czynną, mają zdolność do przenikania przez bariery biologiczne oraz do gromadzenia się w tkankach, gdzie mogą oddziaływać na procesy komórkowe, nasilając toksyczne skutki.

Dodatkowo, MNLPs mogą działać jako nośniki dla substancji toksycznych, takich jak metale ciężkie (np. kadm, rtęć) oraz związki organiczne o działaniu nowotworogennym lub endokrynnie zaburzającym. Interakcje tych zanieczyszczeń z układem antyoksydacyjnym organizmu mogą prowadzić do dalszego nasilenia stresu oksydacyjnego. Zaburzenie równowagi pomiędzy produkcją wolnych rodników a zdolnością organizmu do ich neutralizacji skutkuje aktywacją szlaków prozapalnych oraz uszkodzeniami w obrębie różnych układów i narządów.

Stres oksydacyjny wywołany przez cząstki plastiku można oceniać nie tylko na podstawie pomiaru poziomu ROS, ale również poprzez analizę poziomu antyoksydantów takich jak glutation, oznaczenie produktów peroksydacji lipidów (np. malonyldialdehydu – MDA) oraz obecności oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Wszystkie te parametry uznawane są za istotne biomarkery stresu

oksydacyjnego, a ich wzrost świadczy o szkodliwym oddziaływaniu MNLPs na poziomie komórkowym i molekularnym [15].

Badania eksperymentalne wykazały istotny wpływ stresu oksydacyjnego indukowanego przez PS-MPs na funkcjonowanie układu rozrodczego zarówno żeńskiego, jak i męskiego. W przypadku jajników ekspozycja na polistyrenowe mikroplastiki prowadziła do wzrostu poziomu ROS oraz MDA, a jednocześnie do obniżenia aktywności enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT) oraz peroksydaza glutationowa (GSH-Px). Efektem tych zmian była zwiększona apoptoza komórek ziarnistych, czemu towarzyszyło obniżenie ekspresji białka Bcl-2 (hamującego apoptozę) oraz wzrost ekspresji proapoptotycznego białka Bax. Co istotne, zastosowanie antyoksydantu N-acetylocysteiny (NAC) skutecznie redukowało poziom ROS i ograniczało śmierć komórek, potwierdzając kluczową rolę stresu oksydacyjnego jako mechanizmu toksyczności PS-MPs w jajniku [16].

Długotrwała ekspozycja na PS-MPs może także prowadzić do włóknienia jajników. Histopatologiczne analizy wykazały zwiększoną ekspresję fibryonektyny, akumulację kolagenu typu I i III oraz aktywację szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina, który jest ściśle związany z procesami włóknienia w wielu typach tkanek, w tym w gonadach [17].

W przypadku męskiego układu rozrodczego, ekspozycja na PS-MPs powodowała znaczny wzrost poziomu ROS i MDA przy równoczesnym obniżeniu poziomu glutationu, co świadczy o nasilonym stresie oksydacyjnym w jądrach. Towarzyszyło temu pogorszenie jakości nasienia, wyrażające się spadkiem liczby plemników, zwiększoną częstością ich deformacji oraz spadkiem aktywności enzymów metabolicznych, takich jak dehydrogenaza bursztynianowa (SDH) i dehydrogenaza mleczanowa (LDH). Zaobserwowano także istotne obniżenie poziomu testosteronu w surowicy, które korelowało ze stężeniem cząstek PS-MPs. Wprowadzenie NAC oraz inhibitora szlaku p38 MAPK (SB203580) przywracało poziom testosteronu oraz poprawiało parametry nasienia, co potwierdza, że stres oksydacyjny i aktywacja sygnalizacji p38 MAPK odgrywają kluczową rolę w toksycznym działaniu mikroplastików na jądra [18].

Zaburzenia hormonalne wywołane przez MPs/NPs

Mikro- i nanoplastiki (MPs/NPs) wykazują zdolność do zakłócania funkcjonowania układu hormonalnego poprzez wpływ na oś podwzgórze–przysadka–gonady (HPG) oraz inne komponenty układu dokrewnego, takie jak tarczyca,

nadnercza i przysadka mózgowa. Ze względu na niewielkie rozmiary i dużą powierzchnię adsorpcyjną, cząsteczki te mogą przenosić substancje zaburzające gospodarkę hormonalną (EDCs), w tym bisfenol A (BPA), ftalany, polibromowane etery difenyłowe (PBDE), pestycydy, metale ciężkie oraz inne związki endokrynie czynne. Związki te mogą wiązać się z receptorami hormonalnymi, naśladować lub blokować naturalne hormony, a także zaburzać ich syntezę, metabolizm i transport w organizmie ssaków [19].

W modelach zwierzęcych wykazano, że ekspozycja na polistyrenowe nanoplastiki prowadziła do istotnego spadku stężeń hormonów takich jak testosteron, hormon luteinizujący (LH) i folikulotropowy (FSH), co świadczy o zaburzeniach w funkcjonowaniu osi HPG i osłabieniu spermatogenezy. Jednocześnie w jądrach zwierząt eksponowanych zaobserwowano obniżoną ekspresję genów odpowiedzialnych za rozwój i różnicowanie komórek germinalnych, takich jak *PLZF* oraz *DAZL* [20].

Przegląd dostępnych badań sugeruje również, że MNLPs mogą wpływać na inne osie hormonalne, w tym HPT (podwzgórze–przysadka–tarczyca) i HPA (podwzgórze–przysadka–nadnercza), prowadząc do zaburzeń funkcji tarczycy, rozregulowania poziomu kortyzolu oraz zakłóceń w wydzielaniu prolaktyny i hormonu wzrostu. Te zmiany mogą mieć daleko idące konsekwencje zdrowotne, w tym wpływać na rozwój neuroendokrynną, funkcje metaboliczne oraz płodność [19].

Zaburzenia hormonalne wywoływane przez MNLPs należy więc uznać za poważne zagrożenie zdrowotne, które wymaga dalszych badań eksperymentalnych i epidemiologicznych, a także wprowadzenia regulacji mających na celu ograniczenie ekspozycji człowieka na te cząsteczki.

Uszkodzenia DNA i mutageneza

Uszkodzenia materiału genetycznego stanowią jeden z najbardziej istotnych biomarkerów toksycznego działania ksenobiotyków, w tym mikro- i nanoplastików (MPs/NPs). DNA, jako główny nośnik informacji genetycznej, jest nieustannie narażone na działanie czynników endogennych i egzogennych, takich jak reaktywne formy tlenu (ROS), promieniowanie jonizujące czy substancje chemiczne. Naruszenie jego integralności może skutkować mutacjami, niestabilnością chromosomową oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów [21].

Ekspozycja na mikro- i nanoplastiki, szczególnie o małych rozmiarach, prowadzi do różnych form uszkodzeń DNA. Należą do nich pęknięcia pojedynczych

(SSBs) i podwójnych nici DNA (DSBs), tworzenie kowalencyjnych adduktów chemicznych, oksydacyjne modyfikacje zasad azotowych oraz powstawanie kompleksów DNA–białko. Mechanizmy te mogą skutkować zahamowaniem replikacji i transkrypcji, prowadząc do mutacji i śmierci komórki [21, 22].

W badaniach *in vitro* wykazano, że szczególnie nanoplastiki polistyrenowe (PS-NPs) wykazują działanie genotoksyczne. Jak wskazują Møller i Roursgaard (2023), aż 48% z 60 ocenionych wyników eksperymentalnych dotyczących PS-NPs wykazało istotne statystycznie uszkodzenia DNA w komórkach ssaczy. Zmodyfikowane chemicznie cząstki PS (np. aminowane PS-NH₂) były bardziej toksyczne niż cząstki niemodyfikowane, a komórki układu odpornościowego wykazywały większą wrażliwość niż komórki nabłonkowe. Jednocześnie wykazano, że wielkość cząstek ma znaczenie - mniejsze nanoplastiki częściej indukowały pęknięcia DNA, a ich działanie było silniejsze już przy niższych stężeniach [23].

Co istotne, Li i Zhao (2025) dowiedli, że nanoplastiki PS-NH₂ o średnicy 90 nm mogą bezpośrednio przecinać nici DNA nawet w warunkach braku światła, co wskazuje na mechanizm niezależny od stresu oksydacyjnego. Takiej aktywności nie zaobserwowano w przypadku mikroplastików o większych rozmiarach ani cząstek z grupami karboksylowymi (PS-COOH), co podkreśla kluczową rolę zarówno rozmiaru cząstek, jak i ich powierzchniowych właściwości chemicznych [22].

W modelach zwierzęcych również potwierdzono genotoksyczność NPs. Badania wykazały m.in. zwiększony poziom pęknięć nici DNA w leukocytach oraz komórkach kory przedczołowej u myszy po długotrwałej ekspozycji na PS-NPs drogą pokarmową. Choć nie wszystkie badania wykazują spójność wyników, istnieją solidne podstawy, by sądzić, że nanoplastiki mogą stanowić realne zagrożenie dla integralności materiału genetycznego u ssaków, w tym ludzi [23].

Wpływ MPs/NPs na układ immunologiczny

Mikro- i nanoplastiki (MPs/NPs) wykazują zdolność do modulowania odpowiedzi immunologicznej, oddziałując na różne typy komórek układu odpornościowego. Zmiany te obejmują zarówno aktywację, jak i hamowanie odpowiedzi zapalnej, co potwierdzają liczne badania *in vitro* i *in vivo*.

Badania przeprowadzone na ludzkich komórkach odpornościowych wykazały, że ekspozycja limfocytów T na MPs, zwłaszcza na cząstki PS-NH₂ (50 nm), prowadziła do zwiększonej ekspresji markerów aktywacyjnych (CD69, CD25) oraz zmian w wydzielaniu cytokin. Szczególnie silna odpowiedź zaobserwowana

została po 72 godzinach inkubacji, co sugeruje wpływ MPs na regulację odpowiedzi adaptacyjnej.

Makrofagi oraz komórki dendrytyczne (DCs) wykazywały większą wrażliwość na działanie MPs niż limfocyty. Wysokie stężenia PMMA i PS prowadziły do obniżenia ekspresji markerów aktywacyjnych DCs (CD40, CD80, CD86), co może osłabiać ich zdolność do inicjowania odpowiedzi immunologicznej. Jednocześnie obserwowano tendencję do fenotypowego przejścia makrofagów M0 w kierunku przeciwzapalnego fenotypu M2, co wskazuje na immunosupresyjny wpływ MPs. MPs i NPs istotnie wpływały na profil cytokinowy. Obserwowano spadek poziomu IL-1 β i IFN- γ przy jednoczesnym wzroście CCL2 i IL-17A. Poziomy IL-6 były zmienne w zależności od stężenia cząstek – obniżone w niskich dawkach, a podwyższone przy wysokiej ekspozycji. Z kolei monocyty i komórki prezentujące antygen wykazywały znaczną cytotoksyczność już po 24 godzinach kontaktu z MPs [24].

W badaniach *in vivo* wykazano, że przewlekła ekspozycja na PS-NPs może zaburzać skład subpopulacji limfocytów jelitowych. Zwiększenie liczby limfocytów B w węzłach chłonnych przy jednoczesnym spadku CD8⁺ T wśród komórek IELs i LPLs wskazuje na przesunięcie równowagi immunologicznej w kierunku odpowiedzi humoralnej, kosztem cytotoksyczności. Dodatkowo, PS-NPs indukowały stres oksydacyjny w tkankach jelitowych – obserwowano zwiększoną produkcję ROS, wyższe stężenia MDA i jednocześnie spadek aktywności enzymów antyoksydacyjnych (SOD, GSH-Px). Zmiany te korelowały z podwyższonymi poziomami cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-6, TNF- α), co sugeruje inicjację przewlekłego stanu zapalnego i osłabienie funkcji bariery immunologicznej jelit [25].

Podsumowując, mikro- i nanoplastiki wpływają na aktywność komórek układu odpornościowego zarówno poprzez indukcję cytotoksyczności, jak i modulację ekspresji markerów oraz profilu cytokinowego. Zmiany te mogą prowadzić do osłabienia odporności komórkowej, przewlekłego zapalenia i zaburzenia homeostazy immunologicznej [24, 25].

MIKROPLASTIK I NANOPLASTIK A ZDROWIE REPRODUKCYJNE KOBIET

Wzrost obecności mikro- i nanoplastików (MPs/NPs) w środowisku budzi poważne obawy dotyczące ich wpływu na zdrowie człowieka, w tym na funkcje rozrodcze kobiet. Ze względu na swoje mikroskopijne rozmiary oraz zdolność

przenikania przez bariery biologiczne, cząsteczki te mogą kumulować się w tkankach organizmu, w tym w narządach układu rozrodczego. Coraz więcej badań wykazuje ich obecność w krwiobiegu, mleku matki oraz płynie owodniowym, co wskazuje na możliwość ich transmisji do rozwijającego się płodu.

Dowody eksperymentalne i kliniczne sugerują, że ekspozycja na MPs/NPs może prowadzić do zaburzeń funkcji jajników, obniżenia rezerwy jajnikowej, zaburzeń hormonalnych oraz nieprawidłowości w przebiegu ciąży. Co więcej, wykazano ich potencjalne działanie transgeneracyjne, oddziałujące na zdrowie reprodukcyjne kolejnych pokoleń. W niniejszym rozdziale omówiono obecny stan wiedzy na temat mechanizmów toksycznego działania mikro- i nanoplastików u kobiet, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na płyny biologiczne, funkcję jajników, równowagę hormonalną oraz przebieg ciąży i rozwój płodu.

Obecność MPs/NPs w płynach biologicznych kobiet (krew, mleko matki, płyn owodniowy)

W ostatnich latach coraz więcej badań dokumentuje obecność mikroplastików (MPs) i nanoplastików (NPs) w ludzkich tkankach i płynach biologicznych. Istnieją dowody potwierdzające obecność tych cząstek w krwi, mleku matki oraz płynie owodniowym kobiet, co rodzi poważne obawy dotyczące potencjalnego wpływu na zdrowie matki i rozwijającego się płodu.

Mikroplastiki zostały wykryte w ludzkiej krwi, co potwierdza możliwość ich systemowego transportu w organizmie człowieka [26]. Oznacza to, że mikroplastiki mogą przenikać do układu krwionośnego i dalej rozprzestrzeniać się do różnych narządów.

Kolejne badania wykazały obecność mikroplastików w ludzkim mleku matki. W badaniu Ragusa i in. zastosowano technikę mikrospektroskopii Ramana i wykryto cząstki MPs w 26 z 34 analizowanych próbek mleka. Dominującymi polimerami były: polietylen (PE), polichlorek winylu (PVC) oraz polipropylen (PP), a rozmiary cząstek mieściły się w zakresie od 2 do 12 μm [27]. Fakt, że mikroplastiki obecne są w mleku matki, który stanowi podstawowe źródło pożywienia dla noworodków, stanowi istotny problem zdrowia publicznego.

Najbardziej przełomowe dane dotyczą jednak wykrycia mikroplastików w płynie owodniowym. W badaniu Halfar i in. potwierdzono obecność mikroplastików lub dodatków polimerowych w próbkach od 9 na 10 pacjentek z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Łącznie zidentyfikowano 44 cząstki MPs i dodatków w próbkach płynu owodniowego oraz łożyska. Autorzy podkreślają,

że jest to pierwsze doniesienie o obecności mikroplastików w płynie owodniowym człowieka, co w istotny sposób poszerza naszą wiedzę na temat potencjalnych dróg transmisji tych cząstek do rozwijającego się płodu [28].

Wpływ MPs/NPs na funkcję jajników i rezerwę jajnikową

W ostatnich latach rośnie liczba doniesień dotyczących negatywnego wpływu mikroplastików (MPs) i nanoplastików (NPs) na zdrowie reprodukcyjne kobiet, w tym na funkcję jajników oraz rezerwę jajnikową. Cząsteczki te, ze względu na swoje niewielkie rozmiary i właściwości fizykochemiczne, mogą przenikać bariery biologiczne i gromadzić się w narządach układu rozrodczego, wywołując szereg niekorzystnych zmian na poziomie komórkowym i molekularnym.

Badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych wykazały, że przewlekła ekspozycja na MPs/NPs prowadzi do apoptozy komórek ziarnistych, stresu oksydacyjnego, aktywacji szlaków zapalnych (m.in. NLRP3/Caspase-1) oraz zmniejszenia liczby pęcherzyków jajnikowych, co w konsekwencji skutkuje obniżeniem rezerwy jajnikowej i poziomu AMH (hormonu antymüllerowskiego) [29].

He i Yin (2023) potwierdzili, że toksyczność MPs i NPs w jajnikach manifestuje się poprzez zaburzenia w osi podwzgórze - przysadka - jajnik (HPO), indukcję stanu zapalnego i włóknienia tkanki jajnika, co wpływa zarówno na dojrzewanie pęcherzyków, jak i na produkcję hormonów steroidowych. Ponadto, badania te zwracają uwagę na możliwość działania MPs/NPs jako nośników innych toksyn, np. BPA czy ftalanów, co potęguje ich działanie endokrynnie zakłócające [30].

Jaafarzadeh Haghighi Fard i wsp. (2023) zwrócili uwagę na fakt, że ekspozycja na MPs/NPs powoduje apoptozę komórek jajnikowych, zaburza dojrzewanie oocytów i zmniejsza żywotność zarodków, a efekty te są często skorelowane z nasileniem stresu oksydacyjnego oraz obecnością reaktywnych form tlenu (ROS) w tkance jajnikowej [31].

Z kolei przegląd literatury autorstwa Peng i He (2024) wskazuje, że MPs i NPs mogą także przenikać przez barierę łożyskową, akumulować się w łożysku i płodowych narządach rozrodczych, wywołując efekty transgeneracyjne, takie jak zaburzenia dojrzewania gonad, obniżenie jakości komórek jajowych i zmniejszenie płodności potomstwa [32].

Podsumowując, dostępne dane jednoznacznie wskazują, że mikro- i nanoplastiki mają szkodliwy wpływ na funkcję jajników i rezerwę jajnikową, a mechanizmy ich działania obejmują m.in. stres oksydacyjny, zapalenie, apoptozę oraz

zakłócenia hormonalne. Biorąc pod uwagę rosnącą obecność tych zanieczyszczeń w środowisku oraz ich zdolność do akumulacji w tkankach ludzkich, istnieje pilna potrzeba kontynuowania badań w tym obszarze, szczególnie z uwzględnieniem populacji ludzkiej.

Stres oksydacyjny a jakość komórek jajowych

Coraz liczniejsze badania wskazują, że mikroplastiki (MPs) i nanoplastiki (NPs) mogą negatywnie wpływać na funkcjonowanie układu rozrodczego poprzez indukcję stresu oksydacyjnego. Ru An i współautorzy (2021) wykazali, że ekspozycja samic szczurów na 0,5 µm mikrocząstki polistyrenu (PS-MPs) prowadziła do ich akumulacji w komórkach ziarnistych (GCs), indukując stres oksydacyjny, wzrost poziomu reaktywnych form tlenu (ROS), a także spadek aktywności enzymów antyoksydacyjnych, takich jak SOD, CAT i GSH-PX. Konsekwencją tych zmian była apoptoza GCs oraz włóknienie jajnika, prowadzące do obniżenia rezerwy jajnikowej i zaburzeń folikulogenezy [17].

Wang et al. (2023) udowodnili, że PS-MPs o średnicy 1 µm wywoływały toksyczność jajnikową u młodych szczurów poprzez stres oksydacyjny i aktywację szlaku sygnałowego PERK-eIF2α-ATF4-CHOP. Zaobserwowano wzrost poziomu MDA i spadek aktywności SOD oraz CAT, co korelowało ze wzrostem liczby pęcherzyków atretycznych oraz obniżeniem poziomu estrogenów i progesteronu [33].

Z kolei Bianchi i Di Emidio (2024) zwrócili uwagę, że nanoplastiki aktywują szlaki Wnt/β-kateniny oraz NLRP3/caspase-1, prowadząc do apoptozy i pyroptozy komórek ziarnistych oraz włóknienia jajników i macicy. NPs obniżają jakość oocytów, zmniejszają ekspresję enzymów antyoksydacyjnych i wpływają na dojrzewanie cytoszkieletu komórki jajowej, co prowadzi do zaburzeń funkcji rozrodczych [34].

Powyższe badania potwierdzają, że jednym z głównych mechanizmów toksyczności mikro- i nanoplastików wobec komórek jajowych jest stres oksydacyjny, który prowadzi do zaburzeń w komunikacji oocyt-komórki ziarniste, apoptozy GCs, oraz utraty potencjału rozrodczego.

Zaburzenia hormonalne i ich konsekwencje dla płodności

Polistyrenowe nanoplastiki (PS-NPs) zakłócają syntezę hormonów steroidowych, powodując zaburzenia ośi podwzgórze-przysadka-jajniki i prowadząc do zmian

poziomów hormonów gonadotropowych (FSH, LH) oraz hormonów płciowych – estradiolu (E2) i progesteronu (P). W badaniach wykazano wzrost stężenia E2 i P oraz obniżenie poziomów LH i FSH, co może skutkować zaburzeniami cyklu menstruacyjnego oraz nieprawidłowym dojrzewaniem pęcherzyków jajnikowych [35]. Ekspozycja na nanoplastiki prowadzi do zmniejszenia liczby pęcherzyków antralnych oraz zwiększenia liczby pęcherzyków poddanych atrezji. Jednocześnie obserwuje się obniżenie wskaźnika masy jajników i macicy, a także zaburzenia steroidogenezy, co negatywnie wpływa na płodność [35,36]. Wykazano, że nanoplastiki mogą redukować liczbę miejsc implantacji zarodka poprzez zaburzenie procesu decydualizacji błony śluzowej macicy. Stwierdzono zmniejszoną ekspresję genów kluczowych dla zagnieżdżenia zarodka, takich jak HOXA10, co znacznie obniża szanse na skuteczne rozpoczęcie ciąży [35].

Z kolei ekspozycja laktacyjna na mikroplastiki w dawkach odpowiadających rzeczywistemu spożyciu przez niemowlęta (np. przez plastikowe butelki) skutkuje u samic myszy zaburzeniami funkcji rozrodczych, a u potomstwa płci męskiej obniżeniem liczby i ruchliwości plemników. Wyniki te wskazują na możliwość działania toksycznego także w ujęciu transgeneracyjnym [37]. Najnowsze badania na modelach zwierzęcych sugerują, że przewlekła ekspozycja na mikroplastiki może przyspieszać procesy degeneracyjne w jajnikach, prowadząc do ich przedwczesnego starzenia się, zaburzeń cyklu oraz przedwczesnej menopauzy [29].

Możliwe skutki MPs oraz NPs dla przebiegu ciąży i zdrowia płodu

Mikroplastiki przenikają przez barierę łożyskową i gromadzą się w tkankach płodu, co zwiększa ryzyko poronień, ograniczenia wzrostu płodu i przedwczesnych porodów [29,38].

Cząsteczki mikro- i nanoplastików wykryto w łożysku, smółce noworodków oraz płynie owodniowym, co potwierdza ich zdolność do przekraczania bariery łożyskowej i oddziaływania na rozwijający się płód. W modelach zwierzęcych wykazano, że ekspozycja na polistyrenowe nanoplastiki prowadzi do zmniejszenia masy łożyska i płodu, skrócenia długości pępowiny oraz zaburzeń remodelingu naczyń spiralnych macicy, co może skutkować niedostatecznym zaopatrzeniem płodu w tlen i składniki odżywcze.

Analizy histopatologiczne ujawniły nieprawidłowości w rozwoju naczyń krwionośnych, zaburzeniach metabolizmu aminokwasów i cholesterolu oraz wzmożoną odpowiedź zapalną. Badania *in vitro* wykazały, że polistyrenowe

mikro- i nanoplastiki zaburzają cykl komórkowy trofoblastów, obniżają ich żywotność oraz ograniczają zdolność do migracji i inwazji, co może utrudniać implantację zarodka.

Na poziomie płodu obserwowano ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego (IUGR), niższą masę i długość ciała, mniejszy obwód głowy oraz niższe wyniki APGAR. Zaobserwowano silną korelację między poziomem MPs i NPs w łożysku a nasileniem objawów IUGR. U zwierząt cząstki te akumulowały się w narządach płodu (wątroba, nerki, mózg, płuca), prowadząc do zaburzeń neurologicznych, wad cewy nerwowej oraz trwałych zmian poznawczych i behawioralnych.

Ponadto stwierdzono zmiany w ekspresji enzymów odpowiedzialnych za regulację glikokortykoidów u potomstwa płci żeńskiej, co może wyjaśniać płęć-specyficzne różnice w rozwoju. Doniesienia o skutkach transgeneracyjnych wskazują, że MPs mogą wpływać na zdrowie reprodukcyjne kolejnych pokoleń, prowadząc do otyłości, zaburzeń dojrzewania i obniżonej płodności.

Dane te wskazują, że mikroplastiki oraz nanoplastiki stanowią poważne zagrożenie nie tylko dla przebiegu ciąży, ale także dla zdrowia i rozwoju przyszłych pokoleń, co uzasadnia konieczność dalszych badań i działań prewencyjnych. [19].

MIKROPLASTIK I NANOPLASTIK A ZDROWIE REPRODUKCYJNE MĘŻCZYZN

W kontekście globalnego spadku jakości męskiej płodności obserwowanego w ostatnich dekadach, rola środowiskowych czynników toksycznych, takich jak MPs i NPs, staje się szczególnie istotna. Celem niniejszego rozdziału jest przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów molekularnych i fizjologicznych, za pośrednictwem których mikro- i nanoplastiki wpływają na zdrowie reprodukcyjne mężczyzn.

Obecność MPs/NPs w nasieniu i ich wpływ na jakość spermy

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej dowodów na obecność mikroplastików (MPs) i nanoplastików (NPs) w ludzkich tkankach i płynach ustrojowych, w tym w układzie rozrodczym mężczyzn. W badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem spektroskopii Ramana oraz technik Py-GC/MS wykryto mikroplastiki w 100% próbek ludzkiego nasienia oraz w tkankach jąder, przy czym dominującymi polimerami były polistyren (PS), polietylen (PE), politetrafluoroetylen (PTFE) i polichlorek winylu (PVC) [39,40].

Zidentyfikowane mikroplastiki w nasieniu miały rozmiar od 0,72 do 286 μm , przy czym większość z nich mieściła się w zakresie 20–100 μm [40]. Ich obecność była niezależna od zawodowego narażenia, co sugeruje powszechność skażenia środowiskowego i możliwość przedostawania się mikroplastików do organizmu człowieka drogą pokarmową, wziewną lub przez kontakt skórny.

W badaniach epidemiologicznych wykazano istotny związek pomiędzy ekspozycją na PTFE – składnik powłok nieprzywierających a obniżoną jakością nasienia. Mężczyźni narażeni na PTFE wykazywali zmniejszenie całkowitej liczby plemników, ich koncentracji i ruchliwości postępowej. Każdy dodatkowy typ wykrytego mikroplastiku wiązał się z istotnym spadkiem jakości parametrów nasienia, wykazując efekt dawka-reakcja [41].

Ponadto, badania histopatologiczne i molekularne wykazały, że mikroplastiki mogą zaburzać integralność bariery krew-jądro, powodować zapalenie jąder, obniżać poziomy testosteronu oraz zaburzać spermatogenezę poprzez indukowanie stresu oksydacyjnego, aktywację szlaku p38 MAPK oraz zwiększoną ekspresję cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-6) [39,40].

Analiza porównawcza różnych typów mikroplastików ujawniła, że PVC i PE były istotnie związane z obniżeniem ruchliwości plemników, podczas gdy PS wykazywał mniejszy wpływ na ten parametr. Wyniki te sugerują, że toksyczność mikroplastików dla męskiego układu rozrodczego może zależeć od ich typu chemicznego, wielkości cząstek oraz ich zdolności do przenikania przez barierę krew-jądro [40].

Wnioski płynące z powyższych badań podkreślają, że skażenie środowiska mikroplastikami stanowi istotne i niedoceniane zagrożenie dla zdrowia reprodukcyjnego mężczyzn. Z uwagi na wykazane efekty degeneracyjne w obrębie jąder, spadek jakości nasienia oraz możliwe efekty wielopokoleniowe, konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad mechanizmami toksycznego działania MPs/NPs oraz opracowanie metod ograniczających ekspozycję populacji na te zanieczyszczenia.

Zaburzenia hormonalne u mężczyzn w wyniku ekspozycji na MPs/NPs

Coraz liczniejsze badania eksperymentalne wskazują, że mikro- i nanoplastiki (MPs/NPs) wywierają szkodliwy wpływ na oś podwzgórze–przysadka–jądra (HPT), prowadząc do zaburzeń hormonalnych u samców ssaków, w tym ludzi. W szczególności obserwuje się zaburzenia steroidogenezy, zmniejszenie poziomu

testosteronu oraz gonadotropin (LH i FSH), co wpływa negatywnie na płodność mężczyzn.

Badania He i in. (2024) wykazały, że długotrwała ekspozycja myszy na NPs prowadziła do istotnego obniżenia poziomów testosteronu, LH i FSH. Równocześnie zaobserwowano spadek ekspresji kluczowych genów regulujących steroidogenezę, takich jak *Cyp17a1*, *Star* i *Cyp11a1*, a także zaburzenia w transkrypcji genów osi HPT, m.in. *Kiss1* i *GnRH*. Integracja analiz transkryptomicznych i metabolomicznych ujawniła, że zaburzenia steroidogenezы były skorelowane z obniżeniem poziomu metabolitów fosfatydylocholiny i kwasu pantotenowego, istotnych dla biosyntezy hormonów płciowych [42].

Z kolei Ebrahim i in. (2024) wykazali, że 60-dniowa ekspozycja szczurów na nanoplastyki polistyrenowe (PS-NPs) prowadziła do obniżenia poziomu testosteronu i LH w sposób zależny od dawki. Zaobserwowano również zaburzenia funkcjonowania tarczycy, czyli wzrost poziomu TSH oraz spadek FT3 i FT4, co sugeruje dodatkowe działanie endokrynnie czynne nanoplastyków na oś podwzgórze-przysadka-tarczyca. Badania histopatologiczne ujawniły zmiany w strukturze jąder, w tym degenerację kanalików nasiennych i zubożenie komórek germinalnych [43].

Zhao i in. (2025) wskazują na szczególną toksyczność biodegradowalnych mikroplastików PLA, które po przeniknięciu przez barierę krew-jądro kumulują się w mitochondriach plemników, zaburzając ich funkcje oraz homeostazę redokсовą. Zaobserwowano także zaburzenia w ekspresji genów regulujących hormonalną równowagę i steroidogenezę, co prowadziło do zmniejszenia poziomu FSH, LH i testosteronu oraz do obniżenia płodności samców [44].

Łącznie dane te jednoznacznie wskazują, że mikro- i nanoplastiki stanowią poważne zagrożenie dla hormonalnej homeostazy mężczyzn, wpływając na kluczowe szlaki endokrynnе, w tym oś HPT. Występujące zaburzenia hormonalne nie tylko pogarszają jakość nasienia, ale mogą również prowadzić do zaburzeń spermatogenezy, przedwczesnego starzenia się komórek rozrodczych oraz niepłodności.

Możliwy wpływ MPs/NPs na funkcję jąder i spermatogenezę

Współczesne badania jednoznacznie wskazują, że ekspozycja na mikro- i nanoplastiki (MPs/NPs) może prowadzić do zaburzeń funkcji jąder oraz spermatogenezy u ssaków, w tym również u ludzi. Częstki te, ze względu na niewielkie

rozmiary i zdolność przenikania przez barierę krew-jądro, mogą akumulować się w tkankach jąder, powodując uszkodzenia funkcjonalne i strukturalne.

W badaniu Fu et al. (2024) wykazano, że polistyrenowe nanoplastiki (PS-NPs) akumulują się w jądrach myszy, powodując uszkodzenia komórek spermatogennych oraz zaburzenia spermatogenezy. Szczegółowe analizy transkryptomiczne ujawniły aktywację ścieżki ferroptozy, czyli programowanej śmierci komórkowej zależnej od żelaza, której kluczowym regulatorem był czynnik transkrypcyjny Nrf2. Zmniejszenie ekspresji GPX4 oraz zaburzenia równowagi redoks potwierdzają zaangażowanie ferroptozy w toksyczność PS-NP [45].

Równoległe badania Hu et al. (2024) wykazały, że ekspozycja młodych samców szczurów na PS-NPs w okresie przedpokwitaniowym skutkowała długoterminowym spadkiem jakości nasienia, obniżeniem poziomów testosteronu, LH i FSH oraz zaburzeniami morfologii kanalików nasiennych. Nanoplastiki prowadziły do uszkodzeń bariery krew-jądro (BTB), redukcji białek połączeń międzykomórkowych (ZO-1, occludin, β -katenina), aktywacji stanu zapalnego oraz apoptozy komórek Sertoliego [46].

W przeglądzie Peng i He (2024) podkreślono, że MPs/NPs mogą również zaburzać ekspresję genów związanych ze spermatogenezą (*plzf*, *ddx4*, *dazl*) i mejozą (*stra8*, *sycp3*), prowadząc do apoptozy i degeneracji komórek germinalnych. Dodatkowo, aktywacja szlaków MAPK, p53 oraz IRE1 α /CHOP sugeruje wieloczynnikowy charakter uszkodzeń jąder na poziomie molekularnym [32].

Obserwowane zmiany obejmują zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników, wzrost liczby plemników o nieprawidłowej morfologii, zaburzenia steroidogenezy i syntezy testosteronu, uszkodzenie ultrastruktury mitochondriów komórek germinalnych, wzrost stresu oksydacyjnego, apoptozy i stanu zapalnego.

WNIOSKI

Mikro- i nanoplastiki (MPs/NPs) to syntetyczne cząstki obecne powszechnie w środowisku, wodzie, powietrzu oraz żywności. Ze względu na swoje rozmiary i właściwości fizykochemiczne mogą łatwo przenikać przez bariery biologiczne, kumulując się w różnych narządach człowieka. Udowodniono ich obecność w krwi, mleku matki, płynie owodniowym, a także w tkankach jajników i jąder. MPs/NPs wykazują właściwości endokrynnie czynne, mogą zakłócać działanie układu hormonalnego oraz wpływać na zdrowie reprodukcyjne kobiet i mężczyzn. Ich toksyczność opiera się na mechanizmach takich jak stres oksydacyjny, stan zapalny, apoptoza, zaburzenia hormonalne oraz uszkodzenia DNA [4, 5, 26, 27, 28].

U kobiet MPs/NPs prowadzą do zaburzeń osi podwzgórze–przysadka–jajnik (HPO), apoptozy komórek ziarnistych, zmniejszenia rezerwy jajnikowej i zaburzeń cyklu menstruacyjnego. W badaniach na zwierzętach wykazano również włóknienie jajników oraz utratę zdolności implantacyjnych endometrium. Częstki te mogą przenikać przez barierę łożyskową, wpływając negatywnie na przebieg ciąży oraz zdrowie i rozwój płodu. U płodów zaobserwowano m.in. opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, zmniejszoną wagę urodzeniową oraz zaburzenia rozwoju narządów [31, 32, 33].

U mężczyzn MPs/NPs akumulują się w jądrach i nasieniu, uszkadzając barierę krew–jądro i obniżając jakość spermy. Zaobserwowano zmniejszenie liczby plemników, ich ruchliwości oraz wzrost częstości wad morfologicznych. Mikroplastiki wpływają także na ekspresję genów regulujących spermatogenezę i steroidogenezę, prowadząc do obniżenia poziomu testosteronu, LH i FSH. Zaburzenia hormonalne obejmują również funkcjonowanie tarczycy i mogą mieć charakter transgeneracyjny. W eksperymentach wykazano aktywację szlaków MAPK, p53, IRE1α/CHOP oraz ferroptozy [45, 46].

Toksyczność MPs/NPs jest zależna od ich rozmiaru, kształtu, typu chemicznego i ładunku powierzchniowego. Dodatkowo cząstki te mogą działać jako nośniki zanieczyszczeń, takich jak ftalany, BPA czy metale ciężkie, nasilając ich toksyczność. Obecne są w środowisku na skutek działalności przemysłowej, używania kosmetyków, tekstyliów oraz degradacji tworzyw sztucznych. Główne drogi narażenia to spożycie, inhalacja oraz kontakt skórny. Pomimo coraz większej liczby badań, nadal brakuje danych epidemiologicznych oraz długofalowych analiz skutków kumulacji plastiku w organizmie [10].

Podsumowując, MPs/NPs stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia reprodukcyjnego ludzi i wymagają pilnych działań regulacyjnych oraz dalszych badań. Należy opracować skuteczne metody ograniczania ekspozycji populacji oraz mechanizmy prewencji na poziomie środowiskowym i indywidualnym.

REFERENCJE

1. Ivleva, N. P. (2021). Chemical analysis of microplastics and nanoplastics: Challenges, advanced methods, and perspectives. *Chemical Reviews*, 121(19), 11886–11936. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00178> American Chemical Society Publications+2SCIRP+2American Chemical Society Publications+2
2. Kershaw, P. J., Turra, A., & Galgani, F. (Eds.). (2019). Guidelines for the monitoring and assessment of plastic litter in the ocean. GESAMP Reports and Studies No. 99. Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Environmental Protection (GESAMP). <https://www.>

- gesamp.org/publications/guidelines-for-the-monitoring-and-assessment-of-plastic-litter-in-the-ocean
3. Prata, J. C., da Costa, J. P., Lopes, I., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2020). Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. *Science of The Total Environment*, 702, 134455. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134455>
 4. Yee, M. S.-L., Hii, L.-W., Looi, C. K., Lim, W.-M., Wong, S.-F., Kok, Y.-Y., Tan, B.-K., Wong, C.-Y., & Leong, C.-O. (2021). Impact of microplastics and nanoplastics on human health. *Nanomaterials*, 11(2), 496. <https://doi.org/10.3390/nano11020496>
 5. Hong, Y., Wu, S., & Wei, G. (2023). Adverse effects of microplastics and nanoplastics on the reproductive system: A comprehensive review of fertility and potential harmful interactions. *Science of The Total Environment*, 903, 166258. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166258>
 6. Amobonye, A., Bhagwat, P., Raveendran, S., Singh, S., & Pillai, S. (2021). Environmental impacts of microplastics and nanoplastics: A current overview. *Frontiers in Microbiology*, 12, 768297. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.768297>
 7. Domenech, J., & Marcos, R. (2021). Pathways of human exposure to microplastics, and estimation of the total burden. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 20, 100239. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2021.100239>
 8. Besseling, E., Quik, J. T. K., Sun, M., & Koelmans, A. A. (2020). The way of microplastic through the environment – Application of the source-pathway-receptor model (review). *Science of The Total Environment*, 709, 136209. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136209>
 9. Sangkham, S., Faikhaw, O., Munkong, N., Sakunkoo, P., Arunlertaree, C., Murthy, C., Mousazadeh, M., & Tiwari, A. (2022). A review on microplastics and nanoplastics in the environment: Their occurrence, exposure routes, toxic studies, and potential effects on human health. *Marine Pollution Bulletin*, 181, 113832. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2022.113832>

10. Zhang, Q., Xu, E. G., Li, J., Chen, Q., Ma, L., Zeng, E. Y., & Shi, H. (2023). Recent insights into uptake, toxicity, and molecular targets of microplastics and nanoplastics relevant to human health impact. *The Innovation*, 4(3), 100338. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2023.100338>
11. Akbari, A., Taghavi, K., & Jaafari, J. (2024). Sources of microplastics in the environment and human exposure routes: A review. *Caspian Journal of Health Research*, 9(3), 163–176. <https://doi.org/10.32598/CJHR.9.3.254.1>
12. Amato-Lourenço, L. F., Carvalho-Oliveira, R., Júnior, G. R., dos Santos Galvão, L., Ando, R. A., & Mauad, T. (2021). Presence of airborne microplastics in human lung tissue. *Journal of Hazardous Materials*, 416, 126124. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126124>
13. Guedes, D., Cunha, S. C., & Fernandes, J. O. (2021). A comparative review of microplastics and nanoplastics: Toxicity hazards on digestive, reproductive and nervous system. *Science of the Total Environment*, 145758. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145758>
14. Matthews, S., Mai, L., Jeong, C. B., Lee, J. S., Zeng, E. Y., & Xu, E. G. (2021). Key mechanisms of micro- and nanoplastic (MNP) toxicity across taxonomic groups. *Journal of Hazardous Materials*, 420, 126638. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126638>
15. Yong, C. Q. Y., Valiyaveetil, S., & Tang, B. L. (2020). Toxicity of microplastics and nanoplastics in mammalian systems. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(5), 1509. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051509>
16. Zhang, Y., Kang, S., & Allen, S. (2020). The detrimental effects of micro- and nano-plastics on digestive system: An overview of oxidative stress-related adverse outcome pathway. *Journal of Hazardous Materials*, 404, 124114. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124114>
17. Liu, Z., Yu, P., Cai, M., Wu, D., Zhang, M., & Chen, M. (2022). Polystyrene microplastics cause granulosa cells apoptosis and fibrosis in ovary through oxidative stress in rats. *Science of the Total Environment*, 813, 152271. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152271>

18. Liu, Z., Yu, P., Cai, M., Wu, D., Zhang, M., & Chen, M. (2021). Exposure to polystyrene microplastics causes reproductive toxicity through oxidative stress and activation of the p38 MAPK signaling pathway. *Environmental Pollution*, 292, 118421. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118421>
19. Ullah, S., Ahmad, S., Guo, X., Ullah, S., & Ullah, S. (2023). A review of the endocrine disrupting effects of micro and nano plastic and their associated chemicals in mammals. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1126790. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1126790>
20. Campanale, C., Massarelli, C., Savino, I., Locaputo, V., & Uricchio, V. F. (2020). The emerging risk of exposure to nano(micro)plastics on endocrine disturbance and reproductive toxicity: From a hypothetical scenario to a global public health challenge. *Environmental Pollution*, 261, 114158. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114158>
21. Deng, Y., Zhang, H., Li, W., Wang, J., & Xu, M. (2025). Molecular mechanisms of micro- and nanoplastics-induced carcinogenesis. *Molecular Cancer*, 24(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02230-z>
22. Li, J., & Zhao, Y. (2025). Bioeffects of nanoplastics: DNA damage and mechanism. *Nano Letters*, 25(4), 1660–1668. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.4c05794>
23. Møller, P., & Roursgaard, M. (2023). Exposure to nanoplastic particles and DNA damage in mammalian cells. *Mutation Research/ Reviews in Mutation Research*, 792, 108468. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2023.108468>
24. Koner, D., Xuan, Y., Zhang, Y., & Li, Y. (2023). Immune and inflammatory responses of human macrophages, dendritic cells, and T-cells in presence of micro- and nanoplastic of different types and sizes. *Chemosphere*, 336, 139161. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139161>
25. Li, L., Lv, X., He, J., Zhang, L., Li, B., Zhang, X., Liu, S., & Zhang, Y. (2024). Chronic exposure to polystyrene nanoplastics induces intestinal mechanical and immune barrier dysfunction in mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 269, 115749. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115749>

26. Ragusa, A., Svelato, A., Santacroce, C., Catalano, P., Notarstefano, V., Carnevali, O., Papa, F., Rongioletti, M. C. A., Baiocco, F., Draghi, S., D'Amore, E., Rinaldo, D., Matta, M., & Giorgini, E. (2021). Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environment International*, 146, 106274. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106274>
27. Ragusa, A., Notarstefano, V., Svelato, A., Belloni, A., Gioacchini, G., Della Ventura, G., Chierici, F., & Giorgini, E. (2022). Raman Microspectroscopy Detection and Characterisation of Microplastics in Human Breastmilk. *Polymers*, 14(13), 2700. <https://doi.org/10.3390/polym14132700>
28. Halfar, J., Čabanová, K., Vávra, K., Delongová, P., Motyka, O., Špaček, R., Kukutschová, J., Šimetka, O., & Heviánková, S. (2023). Microplastics and additives in patients with preterm birth: The first evidence of their presence in both human amniotic fluid and placenta. *Chemosphere*, 351, 140301. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.140301> US EPA
29. Fattahi, E., & Jorsaraei, S. G. A. (2024). Concerning influences of micro/nano plastics on female reproductive health: focusing on cellular and molecular pathways from animal models to human studies. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 22, 14. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01314-7>
30. He, Y., & Yin, R. (2024). The reproductive and transgenerational toxicity of microplastics and nanoplastics: A threat to mammalian fertility in both sexes. *Journal of Applied Toxicology*, 44(1), 66–85. <https://doi.org/10.1002/jat.4510>
31. Zhou, Y., Wang, Y., Zhang, Y., & Liu, S. (2023). Effects of nano and microplastics on the reproduction system: In vitro and in vivo studies review. *Toxicology*, 486, 153449. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153449>
32. Peng, Y., He, Q., Wang, M., Wu, Y., Li, G., Xiong, Y., Zhang, Y., & Zhang, M. (2024). Reproductive toxicity and related mechanisms of micro(nano)plastics in terrestrial mammals: Review of current evidence. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 279, 116505. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116505>

33. Li, Y., Zhang, S., Wang, Y., & Liu, Y. (2023). Polystyrene microplastics induced ovarian toxicity in juvenile rats associated with oxidative stress and activation of the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP signaling pathway. *Environmental Pollution*, 316, 120599. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120599>
34. Bianchi, A., & Di Emidio, G. (2024). Implication of nano and microplastics in reproduction: Understanding oocyte vulnerability. *RIVER Journal – Research Innovation Views Embryology Reproduction*, 1(2–3), 62–66. <https://doi.org/10.57582/RIVER.24010203.062>
35. Xu, Q.-J., Li, Y., Zhang, Y., Wang, Y., & Liu, S. (2025). Exposure to polystyrene nanoplastics compromises ovarian reserve function and endometrial decidualization in early pregnant mice. *Journal of Applied Toxicology*, 45(5), 4765. <https://doi.org/10.1002/jat.4765>
36. Wang, Y., Li, Y., Zhang, Y., & Liu, S. (2025). Polystyrene microplastics disrupt female reproductive health and fertility via SIRT1 modulation in zebrafish (*Danio rerio*). *Science of The Total Environment*, 857, 159456. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159456>
37. Cheng, X., Xue, Y., Wang, H., Ma, Z., Hu, N., Zhang, C., Gao, Y., Fan, R., Hu, L., Li, J., Zhang, D., Huang, J., Fang, S., Xiao, R., He, Y., Luo, T., & Zheng, L. (2025). Maternal exposure to polystyrene nanoplastics during gestation and lactation caused fertility decline in female mouse offspring. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 289, 117632. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117632>
38. Leslie, H. A., & Velzen, M. J. M. van. (2023). Microplastics exposure: Implications for human fertility, pregnancy and child health. *Current Opinion in Toxicology*, 39, 100573. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2023.100573>
39. Jin, M., Jiang, Y., Chen, C., Zhang, Z., Lin, L., & Zhu, F. (2023). Detection and characterization of microplastics in the human testis and semen. *Science of The Total Environment*, 858, 159768. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159768>
40. Shi, X., Chen, Q., Liu, Y., & Zhang, Y. (2023). Prevalence and implications of microplastic contaminants in general human seminal fluid: A Raman spectroscopic study. *Environmental Pollution*, 321, 119741. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.119741>

41. Zhang, Q., Li, M., Wang, Y., & Xu, E. G. (2024). Association of mixed exposure to microplastics with sperm dysfunction: A multi-site study in China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 257, 115350. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115350>
42. Wang, X., Chen, J., Liu, L., & Li, Q. (2024). Long-term nanoplastics exposure contributes to impaired steroidogenesis by disrupting the hypothalamic-testis axis: Evidence from integrated transcriptome and metabolome analysis. *Environmental Pollution*, 326, 121509. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121509>
43. Khan, F., Alam, M., & Ali, M. (2024). Oral exposure to polystyrene nanoplastics altered the hypothalamic–pituitary–testicular axis role in hormonal regulation, inducing reproductive toxicity in albino rats. *Toxicology Reports*, 11, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.01.010>
44. Zhang, T., Yu, H., Liu, Z., & Wang, F. (2024). Polylactic acid micro/nanoplastic exposure induces male reproductive toxicity by disrupting spermatogenesis and mitochondrial dysfunction in mice. *Journal of Hazardous Materials*, 451, 131091. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131091>
45. Jiang, C., Zhao, L., Zhang, L., & Li, D. (2024). Nrf2-mediated ferroptosis of spermatogenic cells involved in male reproductive toxicity induced by polystyrene nanoplastics in mice. *Environmental Research*, 235, 116666. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116666>
46. Xu, L., Zhang, W., Chen, R., & Liu, Y. (2024). Protective effect of cordycepin on blood–testis barrier against pre-puberty polystyrene nanoplastics exposure in male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 101, 105011. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.105011>

W POSZUKIWANIU PIERWSZEGO LEKU NA CELIAKIĘ – PRZEGLĄD WYBRANYCH STRATEGII TERAPEUTYCZNYCH W LECZENIU CELIAKII

Lidia Ziętek, Robert Kasza, Barbara Grochowska

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

Abstrakt: Celiakia jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą jelit. Podłożem reakcji immunologicznej jest kontakt komórek jelita cienkiego z białkami glutenu. W patogeniezie uczestniczą niestrawione białka zwane peptydami gliadyny. Przenikają one do błony blaszki właściwej błony śluzowej jelita cienkiego i prowadzą do zapoczątkowania reakcji immunologicznej i procesów zapalnych, w których uczestniczą limfocyty T i B. Dochodzi do wzrostu transglutaminazy tkankowej, która stymuluje immunogenność glutenu. W odpowiedzi na nadmierną ilość antygenów dochodzi do produkcji przeciwciał przeciwko transglutaminazie i endomysium. Dotychczasowe leczenie skupiało się na eliminacji glutenu z diety. Niestety taka terapia nie przynosiła rezultatów u wszystkich chorych. Dolegliwości ze strony układu pokarmowego w postaci silnych bólów brzucha, obfitych biegunk i wymiotów pogarszały jakość życia pacjentów. Zapoczątkowanie badań nad nowymi rozwiązaniami terapeutycznymi może przyczynić się do remisji choroby w przypadkach opornych na stosowaną dietę bezglutenową. Leczenie enzymatyczne prowadzi do rozkładu niestrawionych białek glutenu, co zmniejsza jego immunogenność. Badania opisują wysoką skuteczność terapii w redukcji objawów. Inhibitory TG2 ZED1227 oraz octan larazotydu mają na celu zahamowanie odpowiedzi zapalnej i poprawę przepuszczalności błony śluzowej enterocytów. Terapia probiotykami pomaga w odbudowie prawidłowej flory bakteryjnej, która dostarcza licznych enzymów, rozkładających peptydy glutenu. Badania kliniczne nad wszystkimi wymienionymi lekami wchodzą w kolejne fazy kliniczne, a wstępne wyniki wskazują na potencjalną skuteczność.

Słowa kluczowe: celiakia, choroba autoimmunologiczna, nowe terapie

Abstract: Celiac disease is a chronic, autoimmune bowel disease. The substrate of the immune response is the contact of small intestinal cells with gluten proteins. Undigested proteins called gliadin peptides are involved in the pathogenesis. They penetrate the membrane of the lamina propria of the small intestinal mucosa and lead to the initiation of the immune response and inflammatory processes involving T and B lymphocytes. There is an increase in tissue transglutaminase, which stimulates the immunogenicity of gluten. Antibodies to transglutaminase and endomysium are produced in response to excess antigen. Treatment to date has focused on eliminating gluten

from the diet. Unfortunately, this therapy has not been successful in all patients. Gastrointestinal symptoms such as severe abdominal pain, profuse diarrhea and vomiting worsened patients' quality of life. The initiation of research into new therapeutic solutions may contribute to disease remission in diet-resistant cases. Enzymatic treatment leads to the breakdown of undigested gluten proteins, reducing their immunogenicity. Studies have shown high efficacy in reducing symptoms. TG2 inhibitors ZED1227 and larazotide acetate aim to inhibit the inflammatory response and improve mucosal permeability of enterocytes. Probiotic therapy helps restore the normal bacterial flora, which provides numerous enzymes that break down gluten peptides. Clinical studies on

Keywords: celiac disease, autoimmune disease, new therapies

WSTĘP

Celiakia to choroba, której podłożem jest reakcja immunologiczna komórek jelita cienkiego w odpowiedzi na kontakt z glutenem - białkiem obecnym w pszenicy, jęczmieniu i życie. Jest przewlekłą enteropatią, związaną z zaburzeniami wchłaniania w układzie pokarmowym, jednak oficjalnie klasyfikowana jest jako choroba autoimmunologiczna o podłożu genetycznym z objawami ogólnoustrojowymi [1]. Celiakia dotyka zdecydowanie częściej chorych z innymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak cukrzyca typu 1 czy choroby tarczycy. Związek ten wynika najprawdopodobniej z predyspozycji genetycznych, w szczególności u osób z określonymi genami ludzkiego antygeny leukocytarnego (*ang. human leukocyte antigen; HLA*) klasy II, w szczególności HLA-DQ2 i HLA-DQ8, które występują u prawie wszystkich osób z celiakią [2]. Obecność glutenu w przewodzie pokarmowym u chorych powoduje uszkodzenie nabłonka jelitowego w wyniku reakcji immunologicznej, co objawia się naciekiem struktur jelita cienkiego przez komórki odpornościowe, zanikiem kosmków jelitowych oraz przerostem krypt Lieberkühna. Zjawiska te prowadzą do zaburzeń wchłaniania niezbędnych składników odżywczych obecnych w pokarmie, m.in. witamin rozpuszczalnych w tłuszczach czy żelaza. Na obraz kliniczny celiakii składają się takie objawy jak biegunka, zaparcia, wzdęcia czy ogólny dyskomfort oraz bóle brzucha, występujące zwłaszcza po spożyciu produktów zawierających gluten. Dodatkowo u pacjenta może występować zmęczenie, niedokrwistość, utrata masy ciała, zaburzenia wzrastania u dzieci, osteoporoza, a nawet wysypki skórne [3,4]. Diagnostyka celiakii opiera się na znakowaniu przeciwciał charakterystycznych dla tej choroby, tj. przeciwciał IgA przeciw transglutaminazie tkankowej (*ang. tTG-IgA; tissue transglutaminase IgA*) i przeciwciał przeciw endomysium (*ang. EmA, EMA; endomysial antibody*) oraz na wyniku biopsji jelita cienkiego.

Do tej pory uważano, że jedyną skuteczną formą terapii celiakii jest przestrzeganie ścisłej diety bezglutenowej, która pozwala na leczenie objawów choroby oraz zapobieganie wystąpieniu powikłań, wynikających z narażenia na działanie glutenu. Jednakże, w ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad nowymi strategiami terapeutycznymi, które mogą wspomóc lub nawet zastąpić tradycyjne podejście. Zrozumienie patogenezы i patofizjologii celiakii pozwoliło na zidentyfikowanie nowych możliwości terapeutycznych, umożliwiających rozpoczęcie badań nad opracowaniem celowanych strategii leczenia. W poniższej pracy zostaną przedstawione dotychczasowe osiągnięcia i wyniki badań nad alternatywnymi terapiami dla chorych z rozpoznaną celiakią [5].

PATOFIZJOLOGIA

Gluten jest kombinacją wielu białek, które nazywamy peptydami gliadynowymi. Niektóre z nich (białka P57-68 oraz P31-43) są odporne na trawienie przez enzymy trzustkowe, żołądkowe i jelitowe. To one odpowiadają za powstawanie procesów immunologicznych u chorych z celiakią. Niestrawione cząsteczki gliadyny, obecne w świetle przewodu pokarmowego, przenikają przez barierę enterocytów i wchodzą w interakcje z komórkami prezentującymi antygen w błaszcze właściwej błony śluzowej jelita cienkiego. Ten proces prowadzi do zapoczątkowania przez ludzkie makrofagi odpowiedzi zapalnej oraz wzrostu przepuszczalności komórek nabłonka. W odpowiedzi na rozwijający się proces zapalny wytwarzana jest w dużych ilościach transglutaminaza tkankowa (tTG). Enzym ten deamiduje cząsteczki glutenu, co wzmacnia jego działanie immunostymulujące oraz tworzy z jego cząsteczkami silnie immunogenne kompleksy. Procesy te nasilają stan zapalny i aktywują limfocyty T, które wytwarzają liczne cytokiny - IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10 i TNF- α , prowadząc do niszczenia i zaniku kosmków błony śluzowej. Limfocyty B, jako komórki prezentujące antygen, nasilają odpowiedź zapalną limfocytów T oraz produkcję cytokin prozapalnych. Dodatkowo pobudzone limfocyty B produkują przeciwciała klasy IgA i IgM przeciwko tTG, gliadynie oraz endomysium. To prowadzi do nasilenia reakcji zapalnej i rozwoju choroby autoimmunologicznej [6,7].

NOWE STRATEGIE LECZENIA

Dokładna analiza i badania nad patogenezą celiakii doprowadziły do identyfikacji wielu możliwych celów terapeutycznych, które pozwoliły na opracowanie

innowacyjnych strategii leczenia. Wśród nich wyróżniamy strategie ilościowe, do których zaliczamy stosowanie egzogennych peptydaz do enzymatycznego trawienia glutenu na nieimmunogenne fragmenty, sekwestrację peptydów glutenu w świetle jelita, aby zapobiec ich interakcji z układem odpornościowym błony śluzowej oraz zmniejszenie przepuszczalności jelit, aby zapobiec translokacji immunogennych peptydów. Do strategii jakościowych zaliczamy natomiast zastosowanie inhibitorów transglutaminazy tkankowej czy modulację migracji limfocytów [8]. Pomimo iż badania nadal trwają, a terapie te nie są jeszcze odpowiednio przygotowane, aby zastąpić dietę bezglutenową, to z pewnością dają nadzieję na stworzenie obiecujących alternatyw leczenia, które mogą znacznie poprawić jakość życia i zminimalizować długoterminowe powikłania u chorych na celiakię.

Terapie enzymatyczne

Celem wielu badań do tej pory było stworzenie preparatu leczniczego, który będzie prowadził do sekwestracji glutenu i degradacji enzymatycznej jego białek, aby zmniejszyć działanie glutenu na komórki jelita [9].

IMGX003

Latiglutenase (IMGX003, dawniej ALV003) to doustny preparat mieszaniny dwóch rekombinowanych proteaz specyficznych dla glutenu: ALV001 i ALV002, które są aktywowane w kwaśnym środowisku żołądka [10]. ALV001 to izoforma B endoproteazy cysteinowej, podczas gdy ALV002 to endopeptydaza prolilowa. Ich działanie ma na celu doprowadzenie do enzymatycznej degradacji słabo strawionych immunotoksycznych peptydów glutenu w żołądku, zapobiegając narażeniu tych peptydów na układ odpornościowy błony śluzowej jelita cienkiego [11]. ALV001 kieruje swoje działanie na określone sekwencje w peptydach 31–43 i 33-mer, rozbijając je na mniejsze fragmenty, podczas gdy ALV002 rozszczepia wiązania prolina-glutamina, czyniąc peptydy nieimmunogennymi dla komórek odpornościowych [12]. Do tej pory w przeprowadzonych badaniach Latiglutenase wykazał odpowiedni stopień bezpieczeństwa oraz nie wywołał istotnych działań niepożądanych.

W 2014 roku opublikowano wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego (NCT01255696) przeprowadzonego na grupie dorosłych pacjentów, którzy mieli postawione rozpoznanie celiakii na podstawie biopsji. W badaniu wzięło udział 47 pacjentów

i przydzielono ich do 1 z 3 grup otrzymujących produkty zawierające gluten odpowiednio w dawce 6,0 g (17 pacjentów), 3,0 g (15 pacjentów) lub 1,5 g (15 pacjentów) dziennie w 3 dawkach. Wszyscy pacjenci z grupy otrzymującej 6 g glutenu/dzień ukończyli badanie; 2 pacjentów z grupy otrzymującej 3,0 g/dzień i 1 z grupy 1,5 g glutenu/dzień wycofało się z badania przed jego ukończeniem z powodu nagłego wystąpienia nudności, wymiotów oraz wzdęcia brzucha, które wystąpiły w czasie krótszym niż 1 tydzień od podania dawki glutenu. Autorzy donoszą, że Latiglutenase jest w stanie osłabić indukowane glutenem uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego u pacjentów z celiakią, przez co ukierunkowanie działania preparatów leczniczych na peptydy glutenu może stać się potencjalnie bezpieczną formą terapeutyczną w leczeniu celiakii [13].

W 2019 roku Syage Jack A i in. opublikowali dane badania klinicznego ALV003–1221 (NCT01917630), które było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem wśród pacjentów z rozpoznaną celiakią. Chorzy zakwalifikowani zostali włączeni do 12-tygodniowego okresu badania, podczas którego podawano doustnie placebo lub określoną dawkę Latiglutenase (100, 300, 450, 600, 900 mg) 3 razy dziennie. Autorzy donoszą, iż zależne od dawki zmniejszenie objawów, takich jak bóle brzucha, wzdęcia, zaparcia i zmęczenie, zaobserwowano tylko u pacjentów seropozytywnych, czyli pacjentów, u których oznaczono obecność przeciwciał tT-G-IgA i EMA. Latiglutenase nie wpływał znacząco na występowanie nudności i biegunek wśród grup badanych [14].

W 2022 roku zostały opublikowane wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania (NCT03585478), w którym zastosowano prowokację glutenem u 50 pacjentów ze zdiagnozowaną i leczoną celiakią w remisji oraz oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Latiglutenase w dawce 1200 mg. Rezultaty tego badania wykazują, iż stosowany IMGX003 okazał się być skuteczny w rozkładaniu w żołądku celowo przyjmowanych peptydów immunogennych pochodzących z glutenu, zapobiegając ich wchłanianiu w jelicie cienkim, co zdecydowanie przyczyniło się do zmniejszenia uszkodzenia błony śluzowej jelit i nasilania objawów. Dodatkowo według autorów celowanie terapii na gluten poprzez degradację immunogennych peptydów przed wchłonięciem minimalizuje, a nawet znosi w pewnym stopniu, wrodzone i nabyte reakcje układu odpornościowego, charakterystyczne dla stanu zapalnego w celiakii [15].

TAK-062

TAK-062 to zaprojektowany enzym o działaniu endopeptydazy, który jest pochodną bakteryjnego enzymu kumamolizyny-As z *Alicyclobacillus sendaiensis*. Jego działanie zostało specyficznie ukierunkowane na dipeptydy proliny i glutaminy. Dodatkowo enzym wykazuje lepsze działanie proteolityczne w zakresie fizjologicznie istotnych poziomów pH w przewodzie pokarmowym, dzięki czemu jest odporny na działanie proteaz obecnych w żołądku i jelitach [16,17].

W 2021 roku opublikowano wyniki badania klinicznego (NCT03701555), w którym badano farmakokinetykę, bezpieczeństwo i tolerancję stosowania TAK-062 zarówno u zdrowych, jak i chorych na celiakię. Autorzy donoszą, że endopeptydaza była dobrze tolerowana przez badanych, a jego działanie było skuteczne zarówno w badaniach *in vitro*, jak i klinicznych u zdrowych dorosłych. Badanie to jednak nie oceniało bezpośrednio zdolności działania TAK-062 w zapobieganiu aktywacji komórek układu immunologicznego wywołanej glutenem u pacjentów z celiakią [18].

Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie 2 fazy (NCT05353985) to kolejny etap badania nad preparatem TAK-062. Jego głównym celem jest sprawdzenie, jak TAK-062 wpływa na zmniejszenie objawów związanych z celiakią i poprawę uszkodzenia jelita cienkiego w wyniku ekspozycji na gluten u badanych chorych z rozpoznaną celiakią, próbujących utrzymać dietę bezglutenową, w porównaniu z grupą kontrolną placebo. Wyniki tego badania nie zostały jednak jeszcze opublikowane [19].

AN-PEP

AN-PEP to doustna endoproteaza proliny. Jest to enzym zdolny do rozkładania antygenowych białek glutenu, zmniejszając w ten sposób jego immunogenność i zapobiegając jego niekorzystnemu działaniu na nabłonek jelitowy. Enzym ma zdolność działania w środowisku o zakresie pH 2–8, co czyni go odpornym na pepsynę. Aktywność AN-PEP może być zależna od czynników dietetycznych - kwaśne środowisko zwiększa jego skuteczność, podczas gdy spożywanie jednocześnie białek zmniejsza jego efektywność [20].

W 2013 roku Tack GJ, van de Water JM, Bruins MJ i in. opublikowali wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepiętego, kontrolowanego placebo badania pilotażowego, w którym wzięło udział 16 osób. Zastosowany preparat

wykazał dobrą tolerancję wśród pacjentów, jednak potwierdzenie jego skuteczności działania u chorych z celiakią wymagała dodatkowych badań [21].

W 2024 roku zostały opublikowane wyniki badania Stefano JP, Segura V, Grizzuti M i współautorów, którego celem było sprawdzenie wpływu doustnie podanego AN-PEP na niezamierzoną ekspozycję na gluten oraz jego skuteczności w zapobieganiu objawom u dorosłych pacjentów z celiakią. Było to badanie eksploracyjne, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo, w którym uczestniczyła ostatecznie grupa 40 chorych, którzy od lat stosowali dietę bezglutenową. Autorzy donoszą, iż AN-PEP nie zmniejszyło znacząco całkowitego wydalania peptydu immunogennego glutenu z kałem, a jego skuteczność w łagodzeniu objawów charakterystycznych dla celiakii jest niejednoznaczna. Zauważono natomiast wyraźny spadek częstotliwości występowania ciężkich objawów w porównaniu z grupą placebo [22]. Powyższe wnioski są istotnym uzasadnieniem dla pogłębienia i przeprowadzenia dalszych badań klinicznych.

Inhibitor TG2 ZED1227

W celiakii enzym transglutaminaza tkankowa 2 obecna w jelicie cienkim powoduje deamidację reszt glutaminowych w peptydach glutenu, co w efekcie zwiększa stymulację komórek T i prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej. W związku z tym powstała idea, iż zahamowanie działania transglutaminazy 2 może stać się potencjalną metodą leczenia celiakii [23]. ZED1227 to selektywny doustny inhibitor transglutaminazy 2, który hamuje działanie enzymu oraz zapobiega aktywacji komórek T, wywołanej obecnością peptydów glutenu poprzez wiązanie się z aktywną formą tTG2 [24].

W 2021 r. Schuppan i in. opublikowali wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, 6-tygodniowego badania klinicznego, które miało na celu ustalenie skuteczności ZED1227 w hamowaniu transglutaminazy tkankowej 2 u pacjentów z celiakią, którym podawano umiarkowaną ilość (3 g) glutenu dziennie. Podczas tego badania 41 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej 10 mg ZED1227, kolejnych 41 przydzielono do grupy otrzymującej 50 mg, następnych 41 przydzielono do grupy otrzymującej 100 mg i 40 chorych przydzielonych do grupy placebo. Badanie wykazało, że działanie ZED1227 wyraźnie zredukowało stopień uszkodzeń błony śluzowej dwunastnicy wywołanych spożyciem glutenu. Poprawa stosunku wysokości kosmków do głębokości krypt, stanowiącego główny punkt końcowy badania, została osiągnięta we wszystkich trzech grupach pacjentów otrzymujących ZED1227 [25].

AT-1001

Octan larazotydu (AT-1001) jest oktapeptydowym antagonistą zonuliny, która odpowiada za regulację przepuszczalności nabłonka jelitowego. Mechanizm ten polega na przyłączeniu się produktów rozkładu glutenu do receptora CXCR3, co prowadzi do aktywacji szlaku zonuliny. Następuje rozluźnienie połączeń ścisłych na powierzchni wierzchołkowej enterocytów poprzez szlak PAR2/EGFR, co prowadzi do zwiększonej przepuszczalności komórek i napływu gliadyny, która wzmacnia szlak zonuliny. Proces ten został zaobserwowany w licznych chorobach zapalnych jelit, w tym w celiakii. AT-1001 pełni rolę inhibitora szlaku zonuliny i hamuje transport peptydów glutenu do błony właściwej [5,26].

Przeprowadzono liczne badania oceniające skuteczność zastosowania takiej terapii. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą pacjenci chorzy na celiakię w grupie badawczej otrzymali octan larazotydu, natomiast w kontrolnej placebo. Wszyscy uczestnicy otrzymali również 2,5g glutenu. W grupie pacjentów otrzymujących placebo wykazano 70% wzrost przepuszczalności enterocytów, wzrost poziomu IFN-gamma oraz nasilenie objawów gastrycznych. U pacjentów z grupy badawczej, u których zastosowano 12 mg AT-1001, nie wykazano istotnego wzrostu przepuszczalności czy wystąpienia objawów niepożądanych. To dowodzi o skutecznym działaniu ochronnym leku [27].

W innym badaniu wśród 184 uczestników zastosowano leczenie octanem larazotydu w dawkach 1, 4 i 8 mg trzy razy w ciągu dnia oraz leczenie placebo. Wszyscy badani otrzymywali 2,7 g glutenu. Zaobserwowano istotny spadek objawów z przewodu pokarmowego w grupie przyjmujących lek oraz zredukowany wzrost przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej [28]. Inne badania przyniosły podobne rezultaty. Dodatkowo wykazano, iż zwiększenie dawki leku nie ma wpływu na zmniejszenie objawów [29].

Ostatnie badanie miało ocenić wpływ leczenia u pacjentów zgłaszających uporczywe bóle brzucha, zmęczenie i bóle głowy, pomimo stosowania diety bezglutenowej. Po zastosowaniu 0,5 mg lub 2 mg preparatu, uzyskano redukcję objawów w porównaniu do grupy przyjmujących placebo [30].

Badania kliniczne nad lekiem wchodzi w kolejne fazy, a wstępne wyniki wskazują na potencjalną skuteczność.

Nexvax-2

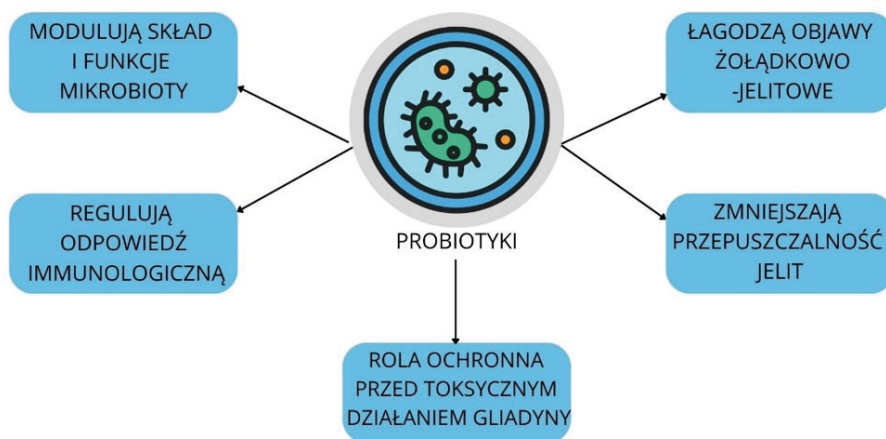
Nexvax2 to terapia eksperymentalna, której celem działania jest wytworzenie tolerancji na gluten u pacjentów ze zdiagnozowaną celiakią. Preparat jest mieszaniną, składającą się z trzech syntetycznych peptydów, które zawierają pięć epitopów immunodominujących komórek T ograniczonych przez HLA-DQ2.5. Sekwencje aminokwasów obecne w mieszaninie odpowiadają za naturalnie występujące modyfikacje potranslacyjne przez tkankową transglutaminazę w jelicie, która prowadzi do deamidacji określonych reszt glutaminy w reszty glutamianu. Założeniem stworzenia terapii była idea, iż wielokrotne narażenie na epitopy pobudzające układ odpornościowy i wywołujące objawy choroby, może skutkować wytworzeniem tolerancji na gluten [31,32].

Zostało przeprowadzone randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo badanie (NCT00879749) w celu oceny farmakokinetyki osocza po podskórnym i śródskórnym podaniu dawki Nexvax2 u pacjentów HLA DQ2.5-pozytywnych, u których wywołano objawy choroby przez prowokację glutenem. Maksymalna tolerowana dawka szczepionki Nexvax2, która modyfikowała odpowiedź immunologiczną na peptydy Nexvax2 bez uszkodzenia nabłonka jelitowego, wynosiła 150 µg przy podawaniu śródskórnym dwa razy w tygodniu przez 8 tygodni. Po pierwszym podaniu śródskórnym szczepionki wystąpiły objawy, przypominające te związane z doustnym podaniem glutenu. Według autorów wyniki te dały nadzieję na dalszy rozwój kliniczny tej formy terapii w celiakii [33].

Wykonano kolejne randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo badanie fazy 2, które przeprowadzono między 21 września 2018 r. a 24 kwietnia 2019 r. Do badania, którego celem była ocena wpływu Nexvax2 na objawy wywołane glutenem i aktywację immunologiczną, włączono 179 pacjentów, z czego jednego wykluczono z analizy z powodu błędnego przypisania genotypu. W badaniu zostały wyodrębnione 4 grupy badanych: grupa Nexvax2 niehomozygotyczna obejmowała 76 pacjentów, grupa placebo niehomozygotyczna obejmowała 78 pacjentów, grupa Nexvax2 homozygotyczna obejmowała 16 pacjentów, a grupa placebo homozygotyczna obejmowała 8 pacjentów. Autorzy badania donoszą, iż Nexvax2 nie zmniejszył ostrych objawów celiakii wywołanych spożyciem glutenu [34].

Probiotyki

Flora bakteryjna jelita cienkiego to środowisko mikroorganizmów, których obecność w układzie pokarmowym jest kluczowa dla prawidłowej funkcji jelit i regulacji autoimmunologicznej. U chorych na celiakię mikrobiota może być zaburzona, co może nasilać objawy i progresję choroby. Taki stan nazywamy dysbiozą. Jest to niekorzystne zjawisko, które może wpływać negatywnie na regulację odpowiedzi autoimmunologicznej organizmu. Probiotyki mają zdolność do regulacji składu mikrobioty jelitowej, jak i modulacji odpowiedzi układu odpornościowego, przez co mogą odgrywać rolę ochronną przed toksycznymi efektami gliadyny i mogą zmniejszać przepuszczalność jelitową, co może prowadzić do poprawy objawów żołądkowo-jelitowych [35].



Rycina 1. Rycina przedstawiająca potencjalne korzyści, jakie może przynieść stosowanie probiotyków u pacjentów chorych na celiakię (przetł. z jęz. ang.) [35]

Forma terapii probiotykami, które w szczególności zawierają bakterie z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, daje nadzieję na ograniczenie choroby i redukcję powikłań. Bakterie te wytwarzają enzymy, które rozkładają niestrawione cząsteczki peptydów gliadyny. Z tego powodu suplementacja probiotyków prowadzi zmniejszenia immunogenności glutenu i wzmocnienia bariery jelitowej. Przeprowadzone badania wykazały skuteczność w redukcji objawów żołądkowo-jelitowych podczas stosowania probiotyków. Ponadto prawidłowa flora bakteryjna poprawiła odpowiedź immunologiczną organizmu [36].

W opublikowanym w 2012 roku badaniu sprawdzano wpływ działania ochronnego szczepu *Bifidobacterium longum* CECT 7347 w zwierzęcym

modelu enteropatii wywołanej gliadyną. Wyniki wskazywały, iż podawanie *B. longum* znacznie zmniejszyło produkcję cytokin zapalnych i osłabiło odpowiedź immunologiczną zależną od komórek T CD4+. Jednak przez wykorzystanie modelu zwierzęcego do badania, teza ta wymagała potwierdzenia w testach klinicznych na ludziach, aby udowodnić korzystne działanie bakterii u chorych z celiakią [37].

W 2013 roku opublikowano wyniki badania, którego celem było stwierdzenie, czy probiotyczny szczep *Bifidobacterium infantis* może wpływać na przebieg kliniczny i cechy patofizjologiczne u pacjentów z nieleczoną celiakią. Według autorów stosowanie *B. infantis* może łagodzić objawy choroby u pacjentów nieleczonych bądź nieprzestrzegających diety. Zastosowany probiotyk wpłynął w pewnym stopniu na reakcje immunologiczne, natomiast nie odnotowano poprawy co do nieprawidłowej przepuszczalności nabłonka jelitowego [38].

Niestety uzyskane wyniki wymagają dalszych badań klinicznych i poszerzenia ich zakresu, jednak mimo to są obiecujące i stanowią dobrą perspektywę dla leczenia celiakii w przyszłości.

PODSUMOWANIE

Celiakia jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, której przyczyną jest nieprawidłowa odpowiedź organizmu na gluten. Jego spożycie prowadzi do powstania reakcji zapalnej, wskutek której dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej enterocytów. Skutkiem aktywacji układu immunologicznego są uciążliwe objawy jelitowe w postaci silnych bólów brzucha, biegunek czy wymiotów. Chorzy na celiakię mają również zwiększone ryzyko rozwoju innych chorób autoimmunologicznych. Dotychczasowe leczenie opierało się na eliminacji produktów zawierających gluten z diety, lecz nie zawsze skutkowało to złagodzeniem lub brakiem objawów. Poznanie dokładniej patofizjologii celiakii umożliwiło naukowcom rozpoczęcie badań w celu opracowania nowych terapii. Strategie oparte na proteolizie peptydów gliadyny, inaktywacji tTG czy zahamowaniu szlaku zonuliny dają nadzieję na lepszą kontrolę choroby. W połączeniu z odpowiednią dietą, mogą zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego, nawet w ciężkich przypadkach opornych na leczenie. Obecnie trwają prace nad licznymi terapiami mające na celu zahamowanie kaskady reakcji zapalnej. Większość badań pomyślnie przechodzi kolejne fazy, a wstępne rezultaty są obiecujące. Wyniki te mogą przełożyć się na poprawę jakości życia pacjentów, szczególnie w populacji pediatrycznej.

REFERENCJE

1. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2018;6:350. doi:10.3389/fped.2018.00350
2. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41(9):2026-2044. doi:10.2337/dci18-0023
3. Austin K, Deiss-Yehiely N, Alexander JT. Diagnosis and Management of Celiac Disease. *JAMA*. 2024;332(3):249. doi:10.1001/jama.2024.5883
4. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76. doi:10.14309/ajg.0000000000002075
5. Ghazanfar H, Javed N, Lee S, et al. Novel Therapies for Celiac Disease: A Clinical Review Article. *Cureus*. Published online May 14, 2023. doi:10.7759/cureus.39004
6. Aboulaghras S, Piantatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clin Chim Acta*. 2022;528:74-83. doi:10.1016/j.cca.2022.01.022
7. Pinto-Sanchez MI, Silvester JA, Lebwohl B, et al. Society for the Study of Celiac Disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(12):875-884. doi:10.1038/s41575-021-00511-8
8. Massironi S, Franchina M, Elvevi A, Barisani D. Beyond the gluten-free diet: Innovations in celiac disease therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2024;30(38):4194-4210. doi:10.3748/wjg.v30.i38.4194
9. Bonner ER, Tschollar W, Anderson R, Mourabit S. Review Article: Novel Enzyme Therapy Design for Gluten Peptide Digestion Through Exopeptidase Supplementation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2025;61(7):1123-1139. doi:10.1111/apt.70014

10. Siegel M, Garber ME, Spencer AG, et al. Safety, Tolerability, and Activity of ALV003: Results from Two Phase 1 Single, Escalating-Dose Clinical Trials. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):440-450. doi:10.1007/s10620-011-1906-5
11. Gass J, Bethune MT, Siegel M, Spencer A, Khosla C. Combination Enzyme Therapy for Gastric Digestion of Dietary Gluten in Patients With Celiac Sprue. *Gastroenterology*. 2007;133(2):472-480. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.028
12. Gass J, Vora H, Bethune MT, Gray GM, Khosla C. Effect of Barley Endoprotease EP-B2 on Gluten Digestion in the Intact Rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318(3):1178-1186. doi:10.1124/jpet.106.104315
13. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, et al. Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients With Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1649-1658. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.031
14. Syage JA, Green PHR, Khosla C, Adelman DC, Sealey-Voyksner JA, Murray JA. Latiglutenase treatment for celiac disease: symptom and quality of life improvement for seropositive patients on a gluten-free diet. *GastroHep*. 2019;1(6):293-301. doi:10.1002/ygh2.371
15. Murray JA, Syage JA, Wu TT, et al. Latiglutenase Protects the Mucosa and Attenuates Symptom Severity in Patients With Celiac Disease Exposed to a Gluten Challenge. *Gastroenterology*. 2022;163(6):1510-1521.e6. doi:10.1053/j.gastro.2022.07.071
16. Gordon SR, Stanley EJ, Wolf S, et al. Computational Design of an α -Gliadin Peptidase. *J Am Chem Soc*. 2012;134(50):20513-20520. doi:10.1021/ja3094795
17. Wolf C, Siegel JB, Tinberg C, et al. Engineering of Kuma030: A Gliadin Peptidase That Rapidly Degrades Immunogenic Gliadin Peptides in Gastric Conditions. *J Am Chem Soc*. 2015;137(40):13106-13113. doi:10.1021/jacs.5b08325
18. Pultz IS, Hill M, Vitanza JM, et al. Gluten Degradation, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TAK-062, an Engineered Enzyme to Treat Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;161(1):81-93.e3. doi:10.1053/j.gastro.2021.03.019

19. National Library of Medicine (U.S.). (2022,6–2024,11) A Study of TAK-062 in Treatment of Active Celiac Disease in Participants Attempting a Gluten-Free Diet. Identifier [NCT05353985](<https://Clinicaltrials.gov/Ct2/Show/NCT05353985>). <https://Clinicaltrials.gov/Study/NCT05353985>.
20. Montserrat V, Bruins MJ, Edens L, Koning F. Influence of dietary components on *Aspergillus niger* prolyl endoprotease mediated gluten degradation. *Food Chem.* 2015;174:440-445. doi:10.1016/j.foodchem.2014.11.053
21. Tack GJ. Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: A pilot-study. *World J Gastroenterol.* 2013;19(35):5837. doi:10.3748/wjg.v19.i35.5837
22. Stefanolo JP, Segura V, Grizzuti M, et al. Effect of *Aspergillus niger* prolyl endopeptidase in patients with celiac disease on a long-term gluten-free diet. *World J Gastroenterol.* 2024;30(11):1545-1555. doi:10.3748/wjg.v30.i11.1545
23. Korponay-Szabo IR. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut.* 2004;53(5):641-648. doi:10.1136/gut.2003.024836
24. Isola J, Mäki M, Hils M, et al. The Oral Transglutaminase 2 Inhibitor ZED1227 Accumulates in the Villous Enterocytes in Celiac Disease Patients during Gluten Challenge and Drug Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10815. doi:10.3390/ijms241310815
25. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(1):35-45. doi:10.1056/NEJMoa2032441
26. D'heenedene M, Vanuytsel T, Wauters L. Celiac disease: Hope for new treatments beyond a gluten-free diet. *Clin Nutr.* 2024;43(6):1240-1249. doi:10.1016/j.clnu.2024.04.014
27. Paterson BM, Lammers KM, Arrieta MC, Fasano A, Meddings JB. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(5):757-766. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03413.x

28. Kelly CP, Green PHR, Murray JA, et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(2):252-262. doi:10.1111/apt.12147
29. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, et al. A Randomized, Double-Blind Study of Larazotide Acetate to Prevent the Activation of Celiac Disease During Gluten Challenge. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1554-1562. doi:10.1038/ajg.2012.211
30. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, et al. Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1311-1319.e6. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.008
31. Di Sabatino A, Lenti MV, Corazza GR, Gianfrani C. Vaccine Immunotherapy for Celiac Disease. *Front Med.* 2018;5:187. doi:10.3389/fmed.2018.00187
32. Truitt KE, Daveson AJM, Ee HC, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal NEXVAX2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(5):547-555. doi:10.1111/apt.15435
33. Goel G, King T, Daveson AJ, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(7):479-493. doi:10.1016/S2468-1253(17)30110-3
34. Tye-Din JA, Daveson AJM, Goel G, et al. Efficacy and safety of gluten peptide-based antigen-specific immunotherapy (Nexvax2) in adults with coeliac disease after bolus exposure to gluten (RESET CeD): an interim analysis of a terminated randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(5):446-457. doi:10.1016/S2468-1253(22)00428-9
35. Marasco G, Cirota GG, Rossini B, et al. Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients. *Nutrients.* 2020;12(9):2674. doi:10.3390/nu12092674

36. Saviano A, Petruzzello C, Brigida M, et al. Gut Microbiota Alteration and Its Modulation with Probiotics in Celiac Disease. *Biomedicines*. 2023;11(10):2638. doi:10.3390/biomedicines11102638
37. Laparra JM, Olivares M, Gallina O, Sanz Y. *Bifidobacterium longum* CECT 7347 Modulates Immune Responses in a Gliadin-Induced Enteropathy Animal Model. Leulier F, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e30744. doi:10.1371/journal.pone.0030744
38. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, et al. Exploratory, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on the Effects of *Bifidobacterium infantis* Natren Life Start Strain Super Strain in Active Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):139-147. doi:10.1097/MCG.0b013e31827759ac

ZASTOSOWANIE TLENOTERAPII HIPERBARYCZNEJ W LECZENIU PRZETOK OKOŁOODBYTNICZYCH W CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO I CROHNA

Kacper Jaros, Kaja Hanys, Kamila Wawrzyniak, Martyna Szymańska

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

Abstrakt: Choroba Leśniowskiego i Crohna to przewlekłe schorzenie, prawdopodobnie o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzujące się występowaniem odcinkowego zapalenia, mogącego obejmować dowolny odcinek przewodu pokarmowego - od jamy ustnej po odbyt. Proces zapalny stopniowo zajmuje wszystkie warstwy ścian jelita, co prowadzi do powstania poważnych powikłań, m.in. przetok okołoodbytniczych. Pojawienie się tego rodzaju komplikacji znacząco wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów. Dotychczasowe metody leczenia, takie jak terapia farmakologiczna czy interwencje chirurgiczne nie zawsze przynoszą zadowalające rezultaty. Nową, obiecującą formą terapii jest leczenie z wykorzystaniem tlenu hiperbarycznego, które może stanowić przełom w poprawie komfortu życia osób z przetokami. Celem niniejszej pracy jest analiza potencjalnych korzyści wynikających z zastosowania terapii tlenem hiperbarycznym w leczeniu przetok okołoodbytniczych.

Słowa kluczowe: Alternatywne metody leczenia, choroba Leśniowskiego-Crohna, nieswoiste choroby zapalne jelit, przetoki okołoodbytnicze, tlenoterapia hiperbaryczna

Abstract: Crohn's disease is a chronic autoimmune disorder characterised by segmental inflammation that may involve any part of the digestive tract. The inflammation gradually occupies all layers of the digestive tract wall, leading to serious complications, including the formation of perianal fistulas. The occurrence of such complications significantly reduces the quality of life of patients. Existing treatment methods, such as drug therapy or surgical interventions, do not always yield satisfactory results. A promising new form of therapy is hyperbaric oxygen treatment, which may represent a breakthrough in improving the quality of life of people with fistulas. The aim of this paper is to analyse the potential benefits of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of perianal fistulas.

Keywords: Alternative treatment methods, Crohn's disease, hyperbaric oxygen therapy, inflammatory bowel disease, perianal fistulas

WPROWADZENIE

Choroba Leśniowskiego-Crohna (łac. *Morbus Crohn*, eng. *Crohn's disease*, eng. CD, pol. ChLC) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba zapalna o nieznannej etiologii. Może dotyczyć osób w każdym wieku. Zmiany zapalne w chorobie Crohna mogą wystąpić na całej długości przewodu pokarmowego, od jamy ustnej po okolice anorektalną, oraz mogą dotyczyć wszystkich warstw ściany przewodu pokarmowego. Z tego powodu w przebiegu choroby mogą wystąpić bardzo liczne powikłania. Do najbardziej dotkliwych z punktu widzenia jakości życia pacjentów z CD należą przetoki okołoodbytnicze. Dotyczą one od 17% do 34% pacjentów z CD, najczęściej w postaci choroby obejmującej dystalny odcinek jelita grubego, natomiast zaledwie u 5% pacjentów są one jedyną manifestacją choroby. U 10% chorych przetoki współwystępują z innymi powikłaniami dotyczącymi okolicy anorektalnej, takimi jak zwężenie, szczelina odbytu oraz wyrośle skórne odbytu [1]. Najbardziej optymalną metodę leczenia powinno się dobierać w zależności od stopnia komplikacji i klasyfikacji przetoki. Według Parksa przetoki dzieli się na 5 typów: powierzchowne, międzyszwieraczowe, przezszwieraczowe, nadzwieraczowe i pozaszwieraczowe [2]. Inny podział, proponowany przez Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (AGA) dzieli przetoki okołoodbytnicze na proste i złożone, w zależności od współwystąpienia innych powikłań choroby Crohna [3]. Przetoki złożone, tj. przezszwieraczowe, pozaszwieraczowe oraz nadzwieraczowe, stanowią zdecydowaną większość, a ich leczenie wymaga kompleksowego podejścia. Dotychczasowe strategie terapeutyczne obejmują farmakologiczne leczenie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne (antybiotykoterapię, sterydoterapię), stosowanie środków immunosupresyjnych (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), terapię lekami biologicznymi (anty-TNF, przeciwciała monoklonalne), leczenie chirurgiczne przetok (metoda Hipokratesa, fistulotomia). Nowsze, niekonwencjonalne metody leczenia obejmują zastrzyki z osoczem bogatopłytkowym (ang. *platelet rich plasma*, PRP), leczenie mezenchymalnymi komórkami macierzystymi (MSCs), oraz leczenie przetok przy pomocy tlenoterapii hiperbarycznej (ang. *Hyperbaric Oxygen Therapy*, HBOT). Metoda leczenia tlenem hiperbarycznym opiera się na zwalczaniu hipoksji tkanek – jednej z głównych determinant wystąpienia stanu zapalnego, a także szeregu dodatkowych mechanizmów, m.in. działania modulującego mikrobiotę bakteryjną. HBOT polega na poddaniu tkanki działaniu tlenu pod ciśnieniem wyższym niż 1 ATA. Protokoły hiperbarii tlenowej różnią się od siebie, jednak zazwyczaj stosuje się 100% tlen w warunkach ciśnienia 2-2,5 ATA [4]. Pierwsze doniesienia

o skuteczności tej formy leczenia przetok pochodzą z roku 1989 (Brady i wsp.) [5] Poniższa praca ma na celu przegląd piśmiennictwa donoszącego o zastosowaniu terapii HBOT w leczeniu przetok w ChLC, z wykorzystaniem baz naukowych PubMed i Scopus.

PATOGENEZA PRZETOK OKOŁOODBYTNICZYCH W CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Choroba Leśniowskiego i Crohna należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit. Etiologia tej choroby pozostaje niewyjaśniona. Podejrzewa się udział czynników środowiskowych, immunologicznych oraz genetycznych [6]. W skali świata u 20-40% pacjentów z CD rozwijają się objawy anorektalne. U około 1 na 5 wystąpią one w ciągu pierwszych 10 lat od momentu postawienia diagnozy, natomiast 11,5% zgłasza je już w momencie rozpoznania [7,8,9]. Prawdopodobieństwo rozwoju jakichkolwiek objawów CD w okolicy anorektalnej wynosi 29,5% po dziesięciu oraz 42,7% po dwudziestu latach od czasu diagnozy. W przypadku przetok okołoodbytniczych jest to odpowiednio 16,9% po dziesięciu i 28,3% po dwudziestu latach od rozpoznania choroby. [10] W patogenezie przetok wydają się brać udział zarówno czynniki mikrobiologiczne, takie jak kolonizacja okolicy i kanału przetoki, dysbioza mikrobiologiczna, jak i czynniki zapalne, np. różnica poziomu cytokin pro- oraz przeciwzapalnych. [4,8,9]. Przetoki charakteryzuje obecność ziarniniakowego stanu zapalnego, a pierwotne ujście przetoki może tworzyć owrzodzenie lub znajdować się w jego obrębie. Przetoki w chorobie Crohna powstają na skutek defektów nabłonkowych i wystąpienia przewlekłego stanu zapalnego, a ich gojenie jest utrudnione z powodu ograniczonej migracji fibroblastów [9]. W patogenezie rolę odgrywają czynniki takie jak przejście epitelialno-mezenchymalne (ang. *epithelial-to-mesenchymal transition*, EMT) oraz działanie enzymów remodelujących macierz zewnątrzkomórkową. W procesie EMT komórki nabłonkowe przekształcają się w komórki przejściowe, o cechach zarówno komórek mezenchymalnych jak i nabłonkowych, i są zdolne do penetracji okolicznych tkanek oraz jednoczesowej ekspresji markerów nabłonkowych (np. cytokeratyny 8 i 20), oraz mezenchymalnych (np. wimentyny). Proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego jest indukowany m.in. przez TGF- β i TNF, a jego rolę w patogenezie choroby Crohna potwierdza wykrycie komórek przejściowych w kanałach przetok, gdyż komórki te wykazują wysoką ekspresję zarówno TGF- β , jak i TNF oraz jego receptora. Metaloproteinazy macierzy (ang. *matrix metalloproteinases*, MMPs) są enzymami o zdolności do degradacji niemalże

wszystkich składników macierzy pozakomórkowej. Podwyższone stężenia MMPs, konkretnie stromelizyny-1 (MMP3), wykazano w obecnych w kanałach przetok komórkach jednojądrzastych i fibroblastach. Kliniczne obserwacje wskazujące na skuteczność antybiotykoterapii w leczeniu przetok w przebiegu CD sugerują rolę mikrobioty jelitowej w ich patogenezie. Zróżnicowany skład mikrobiologiczny wraz z przewagą drobnoustrojów Gram-dodatnich kolonizujących przetoki okołodbytnicze w ChLC, w porównaniu do przetok idiopatycznych, wskazują na potencjalny udział mikroorganizmów w mechanizmach molekularnych prowadzących do ich powstawania. W licznych badaniach zaobserwowano gromadzenie się makrofagów, limfocytów oraz cytokin prozapalnych w ścianach przetok. Wyniki badań genetycznych sugerują, że rozwój przetok okołodbytniczych może być związany z określonymi wariantami genów i aktywacją szlaków sygnałowych. Gen PUS10 wydaje się wykazywać działanie protekcyjne, natomiast obecność allelu C w genie CDKAL1 rs6908425 oraz brak mutacji NOD2 są dodatnio skorelowane z ich występowaniem. Nie bez znaczenia może być także silniejsza rola szlaku JAK–STAT u pacjentów z przetokami [10,11].

KLASYFIKACJA I OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA PRZETOK OKOŁODBYTNICZYCH

Mimo tego, że przetoki okołodbytnicze stanowią poważne powikłanie ChLC, które drastycznie obniża jakość życia pacjentów, nie udało się do tej pory ujednolicić ich klasyfikacji. W użyciu jest opracowana w 1976 roku, lecz używana do dziś klasyfikacja wg Parks i wsp. Klasyfikacja ta szczegółowo opisuje przetoki w zależności od położenia anatomicznego względem mięśni zwieraczy oraz dźwigacza odbytu, nie uwzględnia natomiast czynników komplikujących przetokę, np. obecności ropni. Klasyfikacja wg Szpitala Uniwersyteckiego St. James uwzględnia złożoność przetoki, jednakże jest dosyć skomplikowana, z tego powodu w codziennej praktyce klinicznej częściej stosuje się podział na przetoki proste i złożone proponowany przez Amerykańskie Tow. Gastroenterologiczne. Dokładny opis przetoki powinien obejmować: jej typ, lokalizację ujścia wewnętrznego jak i zewnętrznego, ewentualną obecność kanałów wtórnych oraz ropni. Podział przetok proponowany przez Parks i AGA przedstawiony został w poniższej Tabeli [2,3,10].

Tabela 1. - Podział przetok okołodbytniczych wg Parks i AGA [2,3]

Powierzchniowe (Proste)	Nie obejmują mięśni zwieraczy odbytu, zwykle najprostsze w leczeniu.
Międzyzwieraczowe (Proste)	Przechodzą przez mięsień zwieracz odbytu wewnętrzny i zewnętrzny, ograniczone do przestrzeni międzymięśniowej.
Przezwieraczowe (Proste albo złożone)	Opuszczają przestrzeń międzymięśniową przez zwieracz zewnętrzny odbytu.
Nadzwieraczowe (Złożone)	Przechodzą przez przestrzeń między-zwieraczową nad mięśniami łonowo-odbytniczym, biegną w dół wzdłuż mięśnia dźwigacza odbytu, następnie ku ujściu zewnętrznemu na skórze.
Pozazwieraczowe (Złożone)	Przechodzą od skóry krocza, penetrują mięsień dźwigacz odbytu i docierają do odbytnicy.

Obecnie brak jest uniwersalnego narzędzia mogącego służyć ocenie aktywności przetok okołodbytniczych. Używane w badaniach klinicznych skale PDAI (ang. *Perianal Disease Activity Index*) oraz ocena wydzieliny (ang. *Fistula Drainage Assessment*) cechują się ograniczoną obiektywnością. Z kolei ocena w rezonansie MRI (*van Assche score*) pomimo bardziej szczegółowej oceny budowy anatomicznej i stanu zapalnego nie ma ustalonych progów skuteczności. Idealna skala aktywności przetok powinna uwzględniać elementy kliniczne i obrazowe, jakość życia pacjenta, lecz przede wszystkim musi być ujednolicona i powszechnie uznawana [10].

LECZENIE PRZETOK OKOŁODBYTNICZYCH W CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Metody leczenia choroby Crohna zmieniały się od stosowanych na początku XX-wieku zaleceń dietetycznych, przez wprowadzone w latach 40. glikokortykosteroidy, po immunomodulatory i leki immunosupresyjne, które zaczęto stosować od lat 80. Wraz z początkiem nowego tysiąclecia na szerszą skalę znalazło zastosowanie celowane leczenie biologiczne. Celem leczenia jest całkowite wygojenie przetoki oraz zapobieganie nawrotom. Aktualnie stosowane metody mają na celu ograniczenie przewlekłego procesu zapalnego, spowodowanego m.in. rozregulowaniem zależności między poziomami cytokin przeciw- oraz prozapalnych, a także zaburzeniami funkcji komórek układu immunologicznego. Wraz z terapią przeciwwzapalną stosuje się leczenie przeciwbakteryjne. Antybiotyki stosowane w ChLC wspomagają gojenie oraz kontrolę infekcji, jednak korzystne

efekty stosowania ustępują po zakończeniu leczenia. Najczęściej stosowanym i przebadanym antybiotykiem jest ciprofloksacyna [4,7,12]. W leczeniu prostych przetok stosowana jest antybiotykoterapia połączona z długotrwałą immunosupresją. Gdy trzymiesięczna terapia nie przynosi rezultatów należy zastosować środek anty-TNF, następnie w przypadku braku satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej po 14 tygodniach zastosować fistulotomię chirurgiczną lub seton. Leczenie chirurgiczne należy skojarzyć z farmakologicznym od samego początku w przypadku złożonych przetok z obecnością ropni i rozległego stanu zapalnego. Leczenie uzupełnia się o środki anty-TNF, przeciwciała monoklonalne (wędolizumab), kleje fibrynowe oraz leczenie mezenchymalnymi komórkami macierzystymi (MSCs). W skrajnych przypadkach należy rozważyć wyłonienie stomii i proktectomię - metody okaleczające i negatywnie wpływające na komfort życia pacjentów [10,12].

LECZENIE PRZETOK TLENOTERAPIĄ HIPERBARYCZNĄ

Zastosowanie tlenu hiperbarycznego (ang. *Hyperbaric Oxygen Therapy*, HBOT) w kontekście leczenia przetok w chorobie Crohna po raz pierwszy opisał zespół C.E. Brady'ego i wsp. w roku 1989. Uzyskali oni poprawę w postaci wygojenia u pacjentki z potwierdzonymi biopsyjnie przetokami opornymi na leczenie immunosupresyjne, sterydoterapię oraz antybiotykoterapię, poddanej łącznie 150 sesjom terapii tlenem hiperbarycznym uzyskując poprawę w postaci wygojenia przetok. Od tamtego czasu terapia hiperbaria tlenowa pozostaje tematem badań i dyskusji [5].

Mechanizm działania HBOT

Tlenoterapia hiperbaryczna, lub też hiperbaria tlenowa (HBOT), polega na umieszczeniu pacjenta w gazoszczelnej komorze, w której oddycha on 100% tlenem przy ciśnieniu wynoszącym od 2 do 3 atmosfer absolutnych (ATA). Taka procedura prowadzi do znacznego zwiększenia poziomu tlenu we krwi (hiperoksymii) oraz w tkankach (hiperoksji), a także redukcji sprzyjającej tworzeniu się przetok hipoksji tkanek. Czas trwania jednej sesji wynosi 60-120 minut i w zależności od wskazań leczenie może być powtarzane 1-3 razy dziennie. Przy wdychaniu 100% O₂ w warunkach 3 ATA ciśnienie parcjalne tlenu (pO₂) we krwi może wzrosnąć do około 2000 mmHg, a w tkankach do 500 mmHg. Dla porównania podczas oddychania powietrzem normobarycznym pO₂ w tkankach wynosi

około 55 mmHg, a we krwi tętniczej około 100 mmHg [13,14]. Obecnie istnieje 15 wskazań do terapii HBOT zatwierdzonych przez Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Podwodnej i Hiperbarycznej (ang. *Undersea and Hyperbaric Medical Society*, UHMS). Hiperbaria tlenowa znajduje zastosowanie w leczeniu stanów niedokrwienia i hipoksji, takich jak zatrucie tlenkiem węgla, niedotlenienie mózgu, zgorzel gazowa czy choroba kesonowa [14,15]. Wskazania te przedstawione zostały w Tabeli nr 2.

Tabela 2. – wskazania UHMS do terapii HBOT [15]

Pilne (<i>urgent</i>)	Niepilne (<i>non-urgent</i>)
Zator powietrzny/gazowy	Uszkodzenia popromienne tkanek miękkich lub osteoradionekroza
Zamknięcie tętnicy środkowej siatkówki	Przewlekłe, oporne zapalenie kości i szpiku
Zatrucie tlenkiem węgla	Trudno gojące się rany (np. stopa cukrzycowa)
Zgorzel gazowa	
Niedokrwienie przeszczepu lub płata skóry	
Zmiażdżenia/ostre niedokrwienia tętnicze	
Choroba dekompresyjna (kesonowa)	
Ropień wewnątrzczaszkowy	
Martwicze infekcje tkanek miękkich	
Oparzenia ostre	
Idiopatyczna, nagła głuchota czuciowo-nerwowa	

Skuteczność tlenoterapii hiperbarycznej w leczeniu zapalenia jelita grubego oceniono w badaniu przedklinicznym na modelu zwierzęcym z udziałem myszy BALB/c. Zapalenie jelita grubego indukowano kwasem trinitrobenzenosulfonowym (TNBS). Wyniki wykazały, że HBOT znacząco poprawia stan morfologiczny błony śluzowej jelita w grupach myszy z TNBS-indukowanym zapaleniem. U zwierząt leczonych HBOT zaobserwowano istotne zwiększenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych – dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i peroksydazy glutationowej (GPx). Odnotowano także istotne obniżenie stężeń cytokin prozapalnych (TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-17) oraz wzrost poziomów cytokin przeciwzapalnych (IL-4 i IL-10), natomiast bez wpływu na IL-13. [16] Dane te sugerują, że HBOT wywiera efekt terapeutyczny poprzez mechanizmy obejmujące redukcję stresu oksydacyjnego oraz immunomodulację [16,17]. Korzyści z zastosowania HBOT w leczeniu przetok w CD można przypisać wspomaganiu gojenia ran oraz działaniu przeciwważnemu, które to są konsekwencją

hiperoksygenacji osocza i tkanek, aktywności antyoksydacyjnej, także skrócenia czasu trwania hipoksji tkanek oraz indukcji angiogenezy. Dodatkowo HBOT może przyczyniać się do zmniejszenia produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6, IL-2 i TNF- α , które pełnią istotną rolę w patogenezie oraz modulacji odpowiedzi zapalnej w przewodzie pokarmowym [14,18]. Niektóre badania wskazują również na wpływ na stan zapalny poprzez stymulację przez HBOT wzrostu, różnicowania i mobilizacji komórek macierzystych [19]. Istnieją doniesienia sugerujące udział bakterii *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit. Możliwe jest więc, że poprzez działanie ograniczające infekcję tlenoterapia hiperbaryczna może przynosić korzyści terapeutyczne także przez eliminację potencjalnego czynnika infekcyjnego [19,20]. HBOT może przyczyniać się do redukcji stanu zapalnego poprzez hamowanie transkrypcji czynnika indukowanego hipoksją (ang. *hypoxia-inducible factor*, HIF-1), także jego genów docelowych. HIF-1 odgrywa kluczową rolę w inicjowaniu oraz podtrzymywaniu kaskady zapalnej poprzez aktywację szlaku NF- κ B, a także zwiększenie produkcji cytokin prozapalnych [19]. Tlenoterapia hiperbaryczna w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit może działać dzięki szeregowi mechanizmów: poprawie perfuzji krwi i tkanek, redukcji obrzęku i stresu oksydacyjnego oraz tłumieniu odpowiedzi zapalnej. Hiperbaria tlenowa także hamuje agregację neutrofilów, wydzielanie cytokin prozapalnych, wspomaga regenerację nabłonka jelitowego, stymuluje komórki macierzyste okrężnicy i angiogenezę oraz może mieć wpływ na modulację mikrobioty jelitowej [11,21,22].

Skuteczność tlenoterapii hiperbarycznej

Od czasu pierwszego opisu użycia tlenoterapii hiperbarycznej w leczeniu przetok okołoodbytniczych powstało kilka badań klinicznych opisujących skuteczność tej terapii. W badaniu Lavy i wsp. (1994) całkowitą remisję przetok okołoodbytniczych uzyskano u 30% pacjentów. U 20% wymagane było 40 sesji HBOT, natomiast u 30% pacjentów – 60 sesji do uzyskania poprawy stanu klinicznego [23]. W badaniu Colombel i wsp. (1995) po 40 sesjach HBOT osiągnięto remisję przetok okołoodbytniczych u 30% badanych, a u kolejnych 30% zaobserwowano poprawę stanu klinicznego [24]. W 1997 Weisz i wsp. uzyskali remisję u wszystkich pacjentów [25]. Niemal dekadę później Iezzi i wsp. (2011) wykazali odpowiedź kliniczną u 80% pacjentów. W zależności od pacjenta liczba sesji wyniosła od 10 do 50 [26]. W badaniu Agrawal i wsp. (2015) uzyskano pełne wyleczenie przetok u wszystkich pacjentów w okresie od 6 tygodni do 6

miesiący [17]. W badaniu Feitosa i wsp. (2016) zadowolającą odpowiedź uzyskało 68,75% pacjentów [27]. W 2020 Fahad i wsp. uzyskali 100% odpowiedzi klinicznej, w tym samym roku Hasan i wsp. w badaniach otrzymali odsetek odpowiedzi klinicznej na poziomie 84%, w tym 54% całkowitej remisji [28,29]. Lansdrop i wsp. (2021-2022) po 16 tygodniach terapii uzyskali odpowiedź kliniczną u 60% pacjentów, z czego 20% osiągnęło remisję, a wyniki te udało się utrzymać do 60 tygodnia. [30,31]. W badaniach tych stosowano ciśnienie 2-2,5 ATA, przy czasie trwania sesji 90-120 min. Zgodnie z danymi z metaanaliz odpowiedzi kliniczna na tlenoterapię hiperbaryczną wynosi 75%-89%, odsetek remisji natomiast wynosi 60-65% [32,33].

Powikłania tlenoterapii hiperbarycznej

Tlenoterapia hiperbaryczna może wywoływać efekty niepożądane, będące powikłaniami leczenia. Mogą one wynikać zarówno z fizycznego działania wysokociśnieniowego środowiska badania, jak i z nietolerancji psychicznej pacjenta na umieszczenie we wnętrzu komory hiperbarycznej. Według literatury odsetek powikłań dotyczy około 15% pacjentów, przy czym w odniesieniu do ilości sesji HBOT wynosi on <1% (51,7/10000) sesji [33,34]. Badania wskazują na częstsze występowanie efektów niepożądanych leczenia w warunkach ciśnienia powyżej 2 ATA. Do potencjalnych powikłań należą: barotrauma ucha, uszkodzenie zatok przynosowych, duszność, rozwinięcie krótkowzroczności, lęk, klaustrofobia, obustronne pęknięcie błony bębenkowej, hipoglikemia, drgawki oraz ból głowy [32,34,35]. W najnowszej metaanalizie badań nad HBOT w nieswoistych zapaleniach jelit pacjenci zgłaszali objawy niepożądane, takie jak przekrwienie ucha wewnętrznego (5%), barotrauma (3%), zmiany refrakcji w kierunku krótkowzroczności (3,5%), lęk (2,5%), obustronne pęknięcie błony bębenkowej (0,5%) oraz ból głowy (0,5%) [32]. U pacjentów po ponad 150 sesjach tlenoterapii hiperbarycznej zaobserwowano progresję zaćmy. Rzadkie powikłania, obserwowane głównie u pacjentów z chorobami płuc to odma opłucnowa, zator powietrzny oraz przemijające zaburzenia widzenia [18,35,36]. Pomimo niskiej częstości wystąpienia działań niepożądanych, w celu minimalizacji ryzyka należy zachować ostrożność oraz stosować odpowiednie protokoły HBOT [36].

PODSUMOWANIE

Przetoki okołodbytnicze stanowią jedne z najpoważniejszych powikłań choroby Crohna i znacznie obniżają jakość życia pacjentów. Uzyskane wyniki badań wskazują, iż tlenoterapia hiperbaryczna może być stosowana jako skuteczna metoda leczenia przetok okołodbytniczych w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Odpowiedź kliniczna na poziomie 75-89% wydaje się być obiecująca. [32,33,37]. Analiza mechanizmu działania HBOT wskazuje na wystąpienie dwu pożądaných efektów, mianowicie działania bakteriobójczego oraz przeciwzapalnego, które są działaniami na których opierają się standardowe metody leczenia CD. W dalszych badaniach należy ustalić optymalny protokół stosowania HBOT w tej konkretnej jednostce chorobowej, odpowiedni czas trwania terapii, interwał, ciśnienie, a także stan kliniczny pacjenta w którym wprowadzenie terapii byłoby najkorzystniejsze. Opracowanie odpowiedniego protokołu powinno również uwzględniać minimalizację ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, np. uprzedniej oceny pacjenta pod kątem tolerancji psychicznej tego rodzaju terapii. W dalszym ciągu brakuje badań, które mogłyby udzielić odpowiedzi na pytanie, czy wprowadzenie tlenoterapii hiperbarycznej przed pojawieniem się powikłań okolicy anorektalnej może wpłynąć na zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia oraz przebieg choroby, a także czy rodzaj i złożoność przetoki mają wpływ na efekty leczenia. Pomimo rozlicznych dowodów na skuteczność terapii niezbędne są dalsze, bardziej szczegółowe oraz obejmujące większe grupy pacjentów analizy. Należy pogłębić badania celem wprowadzenia hiperbarii tlenowej do algorytmów standardowego postępowania klinicznego w leczeniu przetok. W tym celu konieczna może być skoordynowana współpraca pomiędzy chirurgami i gastroenterologami a lekarzami zajmującymi się HBOT. [36-40].

REFERENCJE

1. Devi J, Ballard DH, Aswani-Omprakash T, Parian AM, Deepak P. Perianal fistulizing Crohn's disease: Current perspectives on diagnosis, monitoring and management with a focus on emerging therapies. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2024;43(1):48-63. doi:<https://doi.org/10.1007/s12664-024-01524-2>
2. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *The British Journal of Surgery*. 1976;63(1):1-12. doi:<https://doi.org/10.1002/bjs.1800630102>

3. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-1530. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.08.025>
4. Singh A, Midha V, Kochhar GS, Shen B, Sood A. Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. Published online September 6, 2023;izad195. doi:<https://doi.org/10.1093/ibd/izad195>
5. Brady CE, Cooley BJ, Davis JC. Healing of severe perineal and cutaneous Crohn's disease with hyperbaric oxygen. *Gastroenterology*. 1989;97(3):756-760. doi:[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)90649-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90649-5)
6. Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika 2024. *Medycyna Praktyczna*; 2024.
7. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Inflammatory Bowel Diseases*. Published online November 18, 2021. doi:<https://doi.org/10.1093/ibd/izab287>
8. Bertin L, Crepaldi M, Miriana Zanconato, et al. Refractory Crohn's Disease: Perspectives, Unmet Needs and Innovations. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2024;Volume 17:261-315. doi:<https://doi.org/10.2147/ceg.s434014>
9. Takano S, Nakamura Y, Tamaoka K, Yoshimoto T, Irei Y, Tsuji Y. Management of Anal Fistula with Crohn's Disease. *Journal of the Anus, Rectum and Colon*. 2025;9(1):10-19. doi:<https://doi.org/10.23922/jarc.2024-067>
10. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(11):652-664. doi:<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104>
11. Marley Ribeiro Feitosa, Rogério Serafim Parra, José João Mendes, et al. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy in Refractory Crohn's Disease: an Observational Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2021;2021:1-8. doi:<https://doi.org/10.1155/2021/6628142>

12. Petronio L, Buono AD, Gabbiadini R, et al. Drug Development in Inflammatory Bowel Diseases: What Is Next? *Pharmaceuticals*. 2025;18(2):190-190. doi:<https://doi.org/10.3390/ph18020190>
13. Krstulović J, Augustin G, Romić I, Tavra A, Batinović F, Hrgović Z. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Crohn's Disease. *Healthcare*. 2025;13(2):128. doi:<https://doi.org/10.3390/healthcare13020128>
14. Catalán-Serra I, Ricanek P, Grimstad T. "Out of the box - new therapeutic strategies for Crohn's disease: moving beyond biologics. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. Published online 2022. doi:<https://doi.org/10.17235/reed.2022.9010/2022>
15. DuBose KJ, Cooper JS. Hyperbaric Patient Selection. *PubMed*. Published 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499820/>
16. Nakutis FS, Iêda Nishitokukado, Maria, et al. Evaluation of oxidative stress in an experimental model of Crohn's disease treated with hyperbaric oxygen therapy. *Clinics*. 2023;78:100305-100305. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100305>
17. Agrawal G, Borody T, Turner R, Leis S, Campbell J. Combining infliximab, anti-MAP and hyperbaric oxygen therapy for resistant fistulizing Crohn's disease. *Future Science OA*. 2015;1(4). doi:<https://doi.org/10.4155/fso.15.77>
18. Wang X, Shen B. Advances in Perianal Disease Associated with Crohn's Disease-Evolving Approaches. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2019;29(3):515-530. doi:<https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.02.011>
19. Rossignol DA. Hyperbaric oxygen treatment for inflammatory bowel disease: a systematic review and analysis. *Medical Gas Research*. 2012;2(1):6. doi:<https://doi.org/10.1186/2045-9912-2-6>
20. Mintz MJ, Lukin DJ. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis (MAP) and Crohn's disease: the debate continues. *Translational gastroenterology and hepatology*. 2023;8:28-28. doi:<https://doi.org/10.21037/tgh-23-16>

21. Wang Z, Wu X, Liang TY, Chen G. The role of hyperbaric oxygen therapy in inflammatory bowel disease: a narrative review. *Medical Gas Research*. 2021;11(2):66. doi:<https://doi.org/10.4103/2045-9912.311497>
22. Chen L, Wang Y, Zhou H, Liang Y, Zhu F, Zhou G. The new insights of hyperbaric oxygen therapy: focus on inflammatory bowel disease. *Precision Clinical Medicine*. 2024;7(1). doi:<https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbae001>
23. Lavy A, Weisz G, Adir Y, Ramon Y, Melamed Y, Eidelman S. Hyperbaric Oxygen for Perianal Crohn's Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1994;19(3):202-205. doi:<https://doi.org/10.1097/00004836-199410000-00006>
24. Colombel JF, Mathieu D, Bouault JM, et al. Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1995;38(6):609-614. doi:<https://doi.org/10.1007/BF02054120>
25. Weisz G, Lavy A, Adir Y, et al. Modification of in Vivo and in Vitro TNF-alpha, IL-1, and IL-6 Secretion by Circulating Monocytes during Hyperbaric Oxygen Treatment in Patients with Perianal Crohn's disease. *Journal of Clinical Immunology*. 1997;17(2):154-159. doi:<https://doi.org/10.1023/a:1027378532003>
26. Iezzi LE, Feitosa MR, Medeiros BA, et al. Crohn's disease and hyperbaric oxygen therapy. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2011;26(suppl 2):129-132. doi:<https://doi.org/10.1590/s0102-86502011000800024>
27. Feitosa MR, Féres Filho O, Tamaki CM, et al. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy promotes successful healing in patients with refractory Crohn's disease. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2016;31(suppl 1):19-23. doi:<https://doi.org/10.1590/s0102-86502016001300005>
28. Lansdorp CA, Buskens CJ, Gecse KB, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of perianal fistulas in 20 patients with Crohn's disease: Results of the HOT-TOPIC trial after 1-year follow-up. *United European Gastroenterology Journal*. 2022;10(2):160-168. doi:<https://doi.org/10.1002/ueg2.12189>

29. Fahad H, Dulai PS, Shen B, Kochhar GS. Hyperbaric Oxygen Therapy is Effective in the Treatment of Inflammatory and Fistulizing Pouch Complications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Published online June 2020. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.029>
30. Hasan B, Yim Y, Ur Rashid M, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Chronic Inflammatory Conditions of the Pouch. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2020;27(7):965-970. doi:<https://doi.org/10.1093/ibd/izaa245>
31. Lansdorp CA, Gecse KB, Buskens CJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of perianal fistulas in 20 patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Published online December 16, 2020. doi:<https://doi.org/10.1111/apt.16228>
32. McCurdy J, Siw KCK, Kandel R, Larrigan S, Rosenfeld G, Boet S. The Effectiveness and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy in Various Phenotypes of Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review With Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. Published online May 18, 2021. doi:<https://doi.org/10.1093/ibd/izab098>
33. Dokmak A, Sweigart B, Orekondy NS, et al. Efficacy and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy in Fistulizing Crohn's Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2023;58(2):120-130. doi:<https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001905>
34. You J, Jiang J, He W, et al. Addition of hyperbaric oxygen therapy versus usual care alone for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2022;8(10):e11007-e11007. doi:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11007>
35. Jokinen-Gordon H, Barry RC, Watson B, Covington DS. A Retrospective Analysis of Adverse Events in Hyperbaric Oxygen Therapy (2012-2015): Lessons Learned From 1.5 Million Treatments. *Advances in Skin & Wound Care*. 2017;30(3):125-129. doi:<https://doi.org/10.1097/01.asw.0000508712.86959.c9>
36. Kaur H, Kochhar GS, Dulai PS. Role of hyperbaric oxygen therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2023;39(4):263-267. doi:<https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000952>

37. Lee K, Tu V, Faye A. Optimal Management of Refractory Crohn's Disease: Current Landscape and Future Direction. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2024;Volume 17:75-86. doi:<https://doi.org/10.2147/ceg.s359376>
38. Piotrowicz G, Kot J, Babicki A, et al. The effects of hyperbaric treatment on perianal fistula activity in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology Review*. 2024;19(3):321-332. doi:<https://doi.org/10.5114/pg.2024.143439>
39. Dulai PS, Gleeson MW, Taylor D, Holubar SD, Buckey JC, Siegel CA. Systematic review: the Safety and Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutic*. 2014;39(11):1266-1275. doi:<https://doi.org/10.1111/apt.12753>
40. Kante B, Sahu P, Kedia S, et al. Efficacy and tolerability of hyperbaric oxygen therapy in small bowel stricturing Crohn's disease: a pilot study. *Intestinal research*. 2022;20(2):231-239. doi:<https://doi.org/10.5217/ir.2021.00056>

WYKORZYSTANIE NOWOCZESNYCH TECHNIK W LECZENIU CHOROBY HEMOROIDALNEJ – PRZEGLĄD METOD STOSOWANYCH W PRAKTYCE KLINICZNEJ

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

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

Abstrakt: Choroba hemoroidalna, której patomechanizm nie został jeszcze do końca poznany, wciąż pozostaje powszechnym i uciążliwym problemem zdrowotnym na całym świecie. Tradycyjne metody leczenia wiązały się często z istotnym ryzykiem powikłań oraz długim okresem rekonwalecencji, lecz postęp technologiczny w medycynie umożliwił opracowanie mniej inwazyjnych technik, które pozwalają na szybszy powrót do codziennej aktywności, cechują się niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych oraz mniejszym nasileniem dolegliwości bólowych po zabiegu. Pomimo dostępności wielu nowoczesnych i skutecznych technik leczenia, nie istnieje jedna, uniwersalna metoda, która byłaby odpowiednia dla wszystkich pacjentów. Dobór postępowania uzależniony jest przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby oraz nasilenia objawów klinicznych. W pracy opisano tradycyjne sposoby leczenia choroby hemoroidalnej, tj. hemoroidektomię, podwiązanie hemoroidów oraz skleroterapię, a także nowoczesne metody wykorzystujące fotokoagulację i fale elektromagnetyczne o częstotliwości radiowej. Przybliżono również kryteria, na podstawie których dobierane jest leczenie, a ponadto, zwrócono uwagę na znaczenie profilaktyki oraz edukacji pacjentów w zapobieganiu rozwojowi i nawrotom choroby.

Słowa kluczowe: hemoroidy, choroba hemoroidalna, żylaki odbytu, hemoroidektomia, klasyfikacja Golighera

Abstract: Hemorrhoidal disease, whose pathomechanism has not yet been fully understood, remains a common and troublesome health issue worldwide. Traditional treatment methods have often been associated with a significant risk of complications and a prolonged recovery period. However, technological advancements in medicine have enabled the development of less invasive techniques that allow for a faster return to daily activities, are associated with a lower risk of adverse effects, and cause less postoperative pain. Despite the availability of many modern and effective treatment options, there is no single universal method that is suitable for all patients. The choice of treatment depends primarily on the stage of the disease and the severity of clinical

symptoms. This chapter discusses traditional treatment approaches such as hemorrhoidectomy, rubber band ligation, and sclerotherapy, as well as modern techniques utilizing photocoagulation and radiofrequency electromagnetic waves. The criteria used for selecting appropriate treatment are outlined, and attention is also drawn to the importance of prevention and patient education in avoiding the development and recurrence of the disease.

Keywords: hemorrhoids, hemorrhoidal disease, hemorrhoidectomy, Goligher classification

WSTĘP

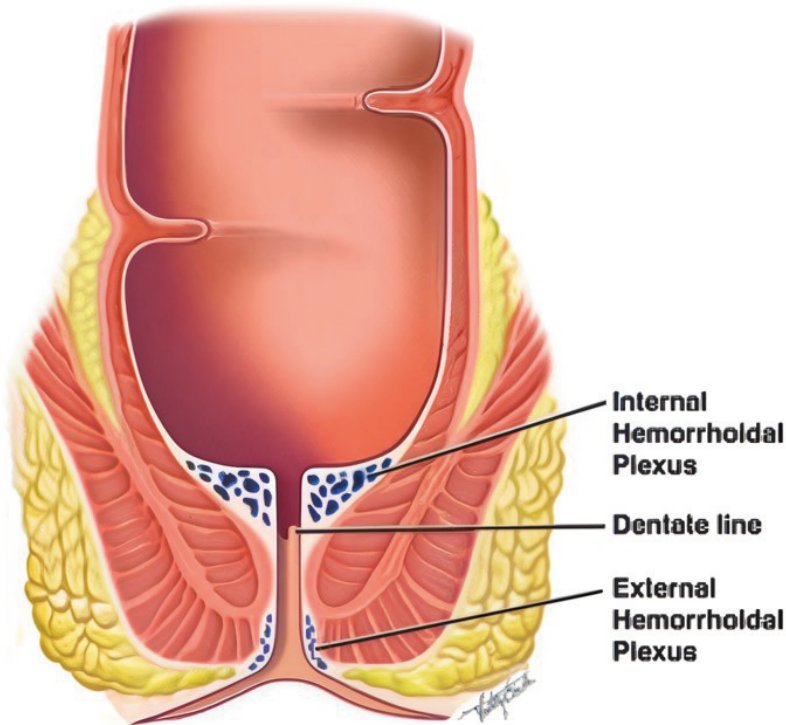
Choroba hemoroidalna to bardzo powszechne schorzenie anorektalne, które polega na objawowym powiększeniu i przemieszczeniu się guzków krwawniczych odbytu ku jego ujściu, a nawet wykroczeniu poza jego obręb. Nieprawidłowe rozszerzenie i zniekształcenie kanału naczyniowego, wraz z patologicznymi zmianami w tkance łącznej podporowej guzków krwawniczych odbytnicy, są kluczowymi obserwacjami związanymi z występowaniem choroby hemoroidalnej [1]. Chociaż guzki krwawnicze są fizjologicznymi strukturami, termin "hemoroidy" zaczął odnosić się do procesów patologicznych lub objawowych, toczących się w obrębie guzków krwawniczych [2]. Większość pacjentów z chorobą hemoroidalną doświadcza jedynie łagodnych objawów, m.in. świądu, bezbolesnego krwawienia z odbytu oraz dyskomfortu związanego z wypróżnianiem [3]. Hemoroidy podzielić można ze względu na umiejscowienie na wewnętrzne, zewnętrzne lub mieszane, a także opisać na czterostopniowej skali zaawansowania od I do IV, w zależności od postępu choroby [4]. Diagnoza choroby hemoroidalnej opiera się na zebraniu wywiadu od pacjenta oraz badaniu fizykalnym, lecz zastosowanie znajduje również badanie endoskopowe, które pomaga wykluczyć inne przyczyny dolegliwości oraz określić stopień zaawansowania choroby [5]. Leczenie uzależnione jest przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i obejmuje modyfikację stylu życia i diety, leczenie farmakologiczne, leczenie chirurgiczne oraz wykorzystanie nowoczesnych metod [6,7].

OKOLICA ANOREKTALNA

Budowa

Odbytnica, końcowy odcinek jelita grubego, łączy się z kanałem odbytu, gdzie nabłonek walcowaty wyściełający jelito grube biegnie aż do linii zębatej

w połowie kanału odbytu, przechodząc w nabłonek płaski [8]. Guzki krwawnicze to skupiska naczyń żylnych, mięśni gładkich i tkanki łącznej, ułożone w trzy kolumny wzdłuż kanału odbytu. Są obecne u zdrowych osób jako struktury pomagające utrzymać szczelność odbytu. Guzki krwawnicze wewnętrzne (Rycina 1.) znajdują się powyżej linii zębatej i pokryte są nabłonkiem walcowatym, unerwionym przez włókna nerwów trzewnych, które w stanach patologicznych nie powodują dolegliwości bólowych. Z kolei guzki krwawnicze zewnętrzne, położone poniżej linii zębatej i pokryte nabłonkiem płaskim, unerwione są przez somatyczne włókna nerwowe, których podrażnienie może objawiać się bólem [2].

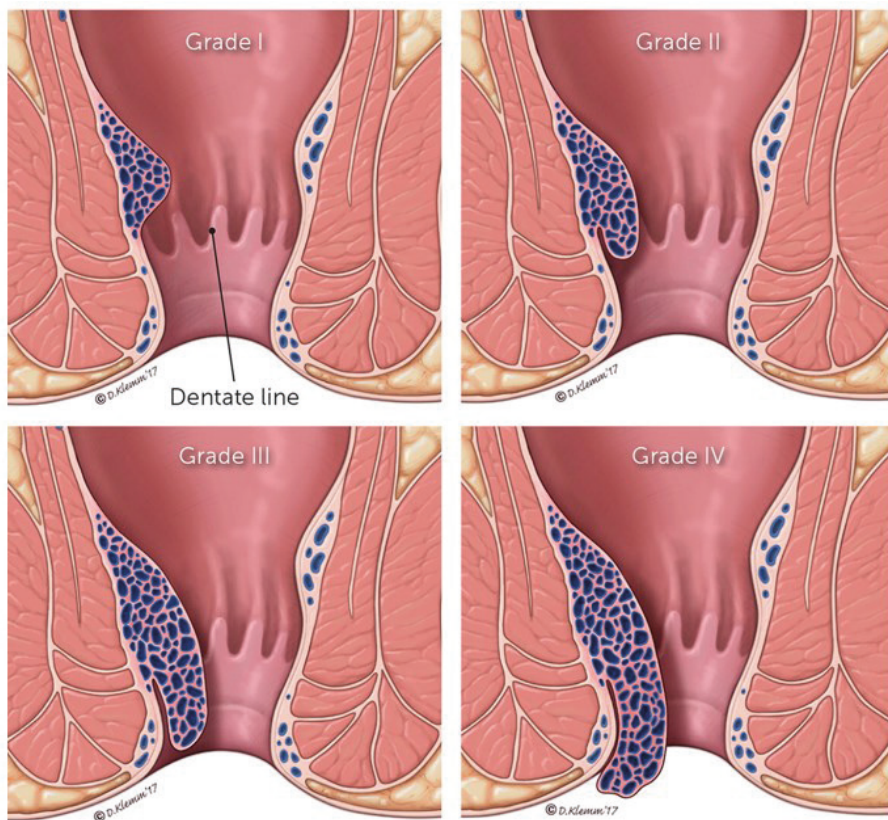


Rycina 1. Okolica anorektalna z wewnętrznymi i zewnętrznymi guzkami krwawynicznymi [2]

Klasyfikacja Golighera

Klasyfikacja choroby hemoroidalnej (Rycina 2.) została opracowana przez Golighera w 1980 roku i wciąż jest najczęściej stosowaną klasyfikacją opisującą stopień zaawansowania hemoroidów [9,10]. Kryterium decydującym o przydziale

danego przypadku do jednej z czterech grup I-IV jest stopień przemieszczenia się guzków krwawniczych oraz ich wypadania poza odbytnicę. Stopień I polega na bezobjawowym wypukleniu błony śluzowej odbytu spowodowanym przekrwieniem leżącym poniżej splotu żylnego i tkanki łącznej. W stopniu II hemoroidy wypadają poza odbytnicę, ale ulegają samoistnemu cofnięciu. Stopień III charakteryzuje się wypadającymi hemoroidami, które muszą być ręcznie odprowadzane do odbytnicy, a zjawisku często towarzyszy świąd. W stopniu IV guzki krwawnicze na stałe znajdują się poza odbytnicą i nie dają się odprowadzić, często towarzyszą mu przewlekłe zmiany zapalne w okolicy [11]. Mimo swej popularności, klasyfikacja Golighera ogranicza się jedynie do oceny jednego z objawów choroby hemoroidalnej, nie uwzględniając innych dolegliwości, tj. świądu, bólu, krwawienia, zakrzepów i zmian skórnych, które również wpływają na decyzję o wyborze danej metody leczenia [5,9,10].



Rycina 2. Klasyfikacja Golighera [11]

Patomechanizm

Dokładny patomechanizm rozwoju hemoroidów jest słabo poznany [1,6]. Obecnie uważa się, że w wyniku destrukcyjnych zmian w tkance łącznej podporowej oraz nieprawidłowego krążenia krwi w guzkach krwawniczych, przesuujące się guzki krwawnicze charakteryzują się nieprawidłowym rozszerzeniem i zniekształceniem żył spłotu hemoroidalnego [6]. Przyczyn zaburzonego przepływu krwi doszukuje się w przewlekłym wzroście ciśnienia śródbrzusznego, spowodowanego m.in. długotrwałym przyjmowaniem pozycji wyprostowanej, ciążą, otyłością, wodobrzuszem, nadmiernym parciem podczas wypróżnień, nadmiernym spędzaniem czasu w toalecie, dźwiganiem ciężarów oraz intensywnym wysiłkiem fizycznym [12]. Guzki krwawnicze u pacjentów z chorobą hemoroidalną wykazują istotne zmiany patologiczne. Obejmują one: nieprawidłowe rozszerzenie żył i możliwość tworzenia się zakrzepów w ich świetle, proces degeneracyjny we włóknach kolagenowych i tkankach włóknisto-sprężystych, a także zniekształcenie i pęknięcie mięśniówki gładkiej odbytu. Oprócz powyższych zmian, u pacjentów z chorobą hemoroidalną obserwuje się silną reakcję zapalną obejmującą ścianę naczynia i otaczającą ją tkankę łączną, z towarzyszącymi owrzodzeniami błony śluzowej, niedokrwieniem i zakrzepicą [1].

EPIDEMIOLOGIA

Dokładna częstość występowania choroby hemoroidalnej jest nieznana, ponieważ większość pacjentów jest bezobjawowa i nie zgłasza się z jej powodu do lekarza [11].

Badanie epidemiologiczne przeprowadzone na grupie dorosłych Europejczyków od grudnia 2017 r. do lutego 2018 r. i obejmujące mieszkańców Brazylii, Czech, Francji, Węgier, Włoch, Rumunii, Rosji i Hiszpanii wykazało częstość występowania choroby hemoroidalnej w populacji dorosłych na poziomie 11% oraz zaznaczyło, że przeważały przypadki choroby o niskim stopniu nasilenia [13]. Z kolei badanie przeprowadzone w Austrii objęło pacjentów po przebytym screeningu w kierunku raka jelita grubego w latach 2008-2009 i ustaliło obecność hemoroidów u 38,93% z nich [14]. W 1990 roku badanie epidemiologiczne w Stanach Zjednoczonych ujawniło częstość występowania hemoroidów na poziomie 4,4% [6]. Inne badanie przeprowadzone na populacji zdrowych Koreańczyków poddanych kolonoskopii w latach 2011-2017 wykazało występowanie choroby hemoroidalnej na poziomie 16,6% [15]. Dodatkowo, większa

częstość występowania choroby hemoroidalnej korelowała z występowaniem u pacjentów wysokiego wskaźnika BMI, otyłości i depresji, a także częściej występowała u osób palących i ciężarnych kobiet [6,15,14].

LECZENIE

Leczenie zachowawcze

Gdy lekarz ustali, że objawy pacjenta są spowodowane chorobą hemoroidalną, przeprowadza się z pacjentem rozmowę na temat możliwych opcji leczenia. Wśród tych opcji znajduje się również "zaniechanie leczenia", co w przypadku wielu pacjentów, u których objawy występują sporadycznie, ustępują samoistnie i nie są szczególnie uciążliwe, stanowi preferowane podejście. Jeśli hemoroidy nie ulegają przemieszczeniu poza odbyt, należy w pierwszej kolejności zastosować metody nieoperacyjne. Pacjentom zaleca się unikanie intensywnego parcia podczas wypróżnień, a także wprowadzenie działań mających na celu poprawę funkcjonowania jelit, m.in. poprzez zwiększenie spożycia płynów i błonnika [16]. Błonnik pokarmowy (dostarczany z żywnością lub suplementacja błonnika rozpuszczalnego) zmniejsza o połowę krwawienie i nawroty objawów. Jego stosowanie jest zalecane zarówno w leczeniu ostrych epizodów, jak i prewencyjnie w zapobieganiu ich nawrotom [7].

Leczenie farmakologiczne

W leczeniu choroby hemoroidalnej znajdują zastosowanie zarówno leki o działaniu ogólnym, jak i o działaniu miejscowym.

Miejscowe leczenie objawowe łączy w różnym stopniu miejscowo stosowane kortykosteroidy, środki znieczulające, nawilżające, ochronne oraz zmniejszające przepuszczalność naczyń krwionośnych i zwiększające ich elastyczność. Zastosowanie znajdują również środki modyfikujące pasaż jelitowy, mające na celu regulację konsystencji lub częstotliwości wypróżnień (błonnik pokarmowy, osmotyczne środki przeczyszczające, słuzy roślinne oraz środki spowalniające pasaż jelitowy).

Wyróżnia się także leki flebotropowe, m.in. diosminę, trokserutynę, hydroksyetylorutozyd oraz pochodne miłorzębu japońskiego (łac. Ginkgo biloba). Dodatkowo, stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) działające przeciwbólowo i przeciwzapalnie, a także leki przeciwbólowe działające obwodowo

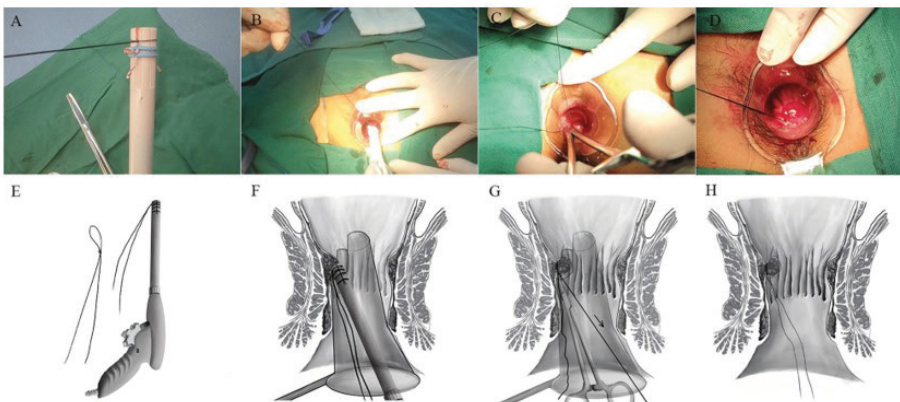
i centralnie oraz kortykosteroidy stosowane w leczeniu stanu zapalnego [7].

Ligacja żyłaków odbytu metodą Barrona

Podwiązanie hemoroidów z użyciem gumowej opaski (ang. RBL - rubber band ligation) jest metodą uznawaną za złoty standard, stosowaną w leczeniu objawowych hemoroidów stopnia I, II i III, które nie poddają się leczeniu zachowawczemu. Technika ta, początkowo opisana przez Blaisdela, a później spopularyzowana przez Barrona w 1963 roku, jest powszechnie uznawana za bezpieczną i efektywną procedurę usuwania objawowych guzków krwawniczych [17,18].

Dodatkową zaletą tej metody jest łatwość przeprowadzenia tej procedury w gabinecie lekarskim oraz jej niski koszt [19]. Zabieg poprzedzony jest wprowadzeniem do odbytnicy anoskopu lub proktoskopu w celu wizualizacji hemoroidów oraz identyfikacji linii zębatej.

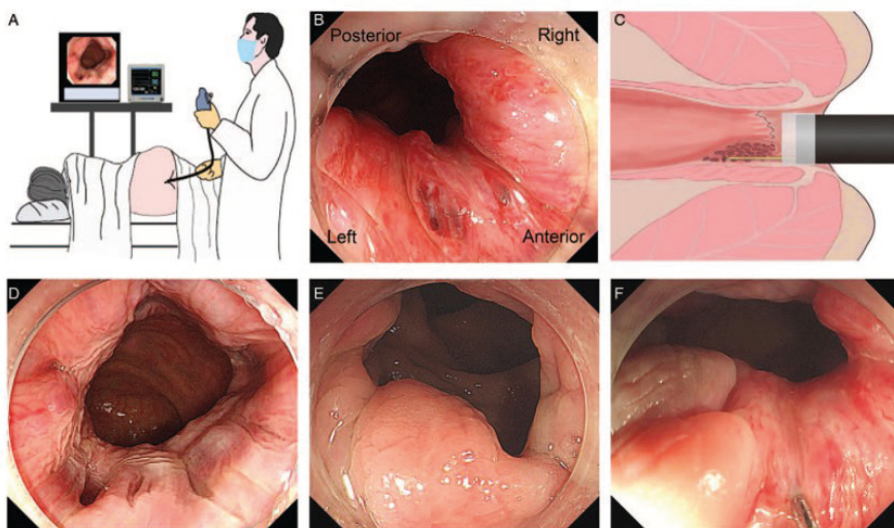
Sama procedura polega na założeniu gumowej opaski, która powoduje niedokrwienie hemoroidu, co prowadzi do ich stopniowego obumarcia i w konsekwencji do oddzielenia zmienionej tkanki. Istnieje kilka różnych systemów RBL stosowanych w praktyce klinicznej. Niektóre urządzenia do zakładania opasek wykorzystują chwytaki lub szczypce, podczas gdy inne używają ssania, aby zaciągnąć wewnętrzne hemoroidy do instrumentu zakładającego opaskę [17]. Dodatkową modyfikacją (Rycina 3.) jest zawiązanie jedwabnej nici w tzw. węzeł wantowy i za pomocą ligatora wprowadzenie jej razem z gumową opaską do odbytnicy, a następnie uwolnienie ich razem u podstawy hemoroidu [20].



Rycina 3. Zmodyfikowana metoda gumkowania hemoroidów z użyciem jedwabnej nici [20]

Skleroterapia

Obok gumkowania hemoroidów, skleroterapia (ang. ST - sclerotherapy) jest jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia hemoroidów I i II stopnia [21]. Polega ona na wstrzykiwaniu środków sklerotyzujących powyżej linii zębatej, bezpośrednio do wewnętrznego splotu hemoroidalnego, co prowadzi do włóknienia i bliznowacenia hemoroidów. Mimo mnogości stosowanych preparatów sklerotyzujących, większość badań wskazuje na skuteczność cieczy takich jak siarczan glinowo-potasowy, kwas taninowy, fenol w oleju migdałowym oraz polidokanol. Obecnie pianka polidokanolowa jest jednym z najczęściej stosowanych produktów, z wyraźnie mniejszym ryzykiem powikłań w porównaniu do preparatów w postaci cieczy [22]. W ostatnich latach pojawiła się ulepszona technika skleroterapii, a mianowicie CAES (ang. cap-assisted endoscopic sclerotherapy), której przewaga nad tradycyjną metodą polega na wykorzystaniu specjalnej nasadki na końcu endoskopu (Rycina 4.), co odpowiednio ekspozuje pole operacyjne i umożliwia bardziej precyzyjną kontrolę kąta, kierunku i głębokości iniekcji, co z kolei zmniejsza ryzyko powikłań jatrogennych [23].



Rycina 4. Kolonoskopia przy ułożeniu pacjenta na lewym boku w pozycji leżącej (A). Widok ułożenia ścian odbytnicy pod elastycznym endoskopem, w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara: ściana lewa, tylna, prawa oraz przednia (B). Szkic koncepcyjny CAES (C). Hemoroidy wewnętrzne widoczne pod kolonoskopem, widok anterogradowy oraz odpowiednia insuflacja powietrza (D). Niewielkie wypadnięcie błony śluzowej wewnętrznej widoczne w lewym przednim odcinku odbytu (E). Iniekcja podśluzówkowa do hemoroidów wewnętrznych, które uległy przemieszczeniu w przedniej części odbytu (F). [24]

Chirurgiczne metody leczenia hemoroidów

Hemoroidektomię chirurgiczną klasyfikuje się jako hemoroidektomię zamkniętą (technika Fergusona) lub hemoroidektomię otwartą (technika Milligan-Morgan). Technika Milligan-Morgan jest częściej stosowana w Wielkiej Brytanii i Europie, z kolei technika Fergusona jest najczęściej stosowaną metodą w Stanach Zjednoczonych. W przypadku hemoroidektomii zamkniętej zabieg rozpoczyna się od wprowadzenia retraktora odbytniczego do kanału odbytu, aby ocenić wszystkie trzy kolumny hemoroidalne. Wycięcie może być ograniczone tylko do jednej kolumny, ale wszystkie 3 mogą zostać wycięte podczas tej samej operacji, jeśli istnieją do tego wskazania kliniczne. Powiększoną kolumnę uciska się u podstawy za pomocą kleszczy, aby zapewnić, że tkanka nabłonkowa kanału odbytu pozbawiona będzie napięcia. Wykonywane jest nacięcie eliptyczne wokół kolumny hemoroidalnej za pomocą ostrza skalpela, a naczynia krwionośne rozdzielane są od powierzchni wewnętrznego zwieracza odbytu za pomocą nożyc, aż do poziomu szypuły odbytnicy. Szypuła zostaje z kolei uciśnięta dużymi kleszczami i związana szwem, służącym następnie do zamknięcia błony śluzowej odbytnicy, tkanki nabłonkowej kanału odbytu i skóry okołoodbytniczej w sposób ciągły. Oprócz tych konwencjonalnych technik, zastosowanie znajduje również hemoroidopeksja staplerowa (ang. SH – stapled hemorrhoidopexy). Podczas tego zabiegu kolumny hemoroidalne nie są wycinane, lecz uniesione powyżej brzegu odbytu, a następnie do niego przytwierdzone [25]. Odbywa się to za pomocą tzw. staplera chirurgicznego [26].

Fotokoagulacja

W ostatnich latach terapia laserowa stała się obiecującą alternatywą w leczeniu choroby hemoroidalnej. Laserowa hemoroidoplastyka (ang. LHP – laser hemorrhoidoplasty) polega na zastosowaniu skoncentrowanej wiązki światła laserowego w celu precyzyjnego namierzenia i koagulacji patologicznych guzków krwawniczych, co prowadzi do ich zmniejszenia i ustąpienia objawów. Istnieje kilka metod leczenia hemoroidów za pomocą lasera, z których każda jest minimalnie inwazyjną procedurą i charakteryzuje się wysoką skutecznością. Ze względu na miejsce zastosowania lasera możemy wyróżnić endowaskularną ablację laserową, która polega na wprowadzeniu energii laserowej bezpośrednio do masy hemoroidalnej, a także metodę polegającą na skierowaniu wiązki laserowej na powierzchnię guzka krwawniczego. Dodatkowo, wyróżnia się również

całkowitą laserową hemoroidoplastykę, w której laser stosowany jest na całej długości kanału odbytu, silnie redukując wielkość spłotu hemoroidalnego [27]. Procedura HeLP (hemorrhoidal laser procedure) stanowi kolejną niechirurgiczną terapię laserową w leczeniu choroby hemoroidalnej, po raz pierwszy opisaną w 2009 roku przez Salfi i in. Podczas tego zabiegu, za pomocą Dopplera identyfikuje się końcowe gałęzie tętnicy odbytniczej górnej, które są koagulowane za pomocą energii laserowej w impulsach świetlnych. Owa technika również prowadzi do redukcji i retrakcji spłotu hemoroidalnego [28]. Kolejną techniką wykorzystania fotokoagulacji w leczeniu choroby hemoroidalnej jest koagulacja w podczerwieni (ang. IRC – infrared photocoagulation).

Wykorzystuje ona światło podczerwone do wywołania zakrzepu w naczyńkach oraz bliznowacenia hemoroidów przy użyciu urządzenia emitującego podczerwień, składającego się z generatora światła i długiej sondy. W kolejnych dniach po naświetleniu dochodzi do oddzielania się martwiczej tkanki, dzięki czemu technika ta może być bardzo skuteczna w leczeniu objawowych hemoroidów o niewielkim stopniu zaawansowania [29].

Leczenie za pomocą fal elektromagnetycznych o częstotliwości radiowej

Koagulacja falami elektromagnetycznymi o częstotliwości radiowej (ang. RFTC - radiofrequency thermocoagulation) jest kolejną techniką zyskującą na popularności ze względu na mniejszy ból, możliwość wykonania zabiegu w znieczuleniu miejscowym oraz możliwość szybszego powrotu do normalnych aktywności w porównaniu do tradycyjnych technik. Procedurę rozpoczyna się kolejno od podania znieczulenia (ogólnego lub miejscowego), wprowadzenia proktoskopu do odbytnicy, a następnie iniekcji od 1 do 3 ml NaCl 0,9% między tkanką podśluzową dotkniętą chorobą hemoroidalną a wewnętrznym zwieraczem odbytu. Właściwy zabieg polega na wprowadzeniu specjalnej sondy emitującej fale radiowe o częstotliwości 4 MHz do tkanki dotkniętej zmianami i zastosowaniu ciągłej ablacji radiowej w celu koagulacji objawowych guzków krwawniczych. Ablację kontynuuje się, aż tkanka przybierze białawe zabarwienie, po czym fale kieruje się na zewnętrzną powierzchnię tkanki hemoroidalnej w celu optymalnego jej wysuszenia. Po usunięciu sondy obserwuje się powrót guzków krwawniczych do prawidłowych rozmiarów [30].

Dobór metody leczenia

Wybór terapii zależy zazwyczaj od nasilenia objawów oraz stopnia progresji choroby hemoroidalnej. Dla hemoroidów I stopnia preferuje się przede wszystkim modyfikację diety i stylu życia, a także stosowanie leków działających miejscowo, w celu łagodzenia objawów zaostrzeń choroby oraz w celu zapobiegania jej dalszemu rozwojowi. W przypadku niepowodzenia, stosowane jest również gumkowanie hemoroidów lub skleroterapia. Obie te metody stosowane są przede wszystkim w przypadku występowania hemoroidów II stopnia, jako leczenie z wyboru w tym stadium zaawansowania. W III stadium preferowane są metody chirurgiczne, m.in. otwarta lub zamknięta hemoroidektomia, a także hemoroidopeksja staplerowa [16]. Dodatkowo, nowoczesne metody wykorzystujące fotokoagulację oraz fale elektromagnetyczne o częstotliwości radiowej, znajdują szczególne zastosowanie i wykazują największą efektywność w leczeniu hemoroidów w II i III stopniu zaawansowania [27,30].

WNIOSKI

Choroba hemoroidalna stanowi jedno z najczęstszych schorzeń proktologicznych, dotyczące znaczną część populacji dorosłych. Choć objawy, takie jak krwawienie, świąd czy ból, mogą mieć charakter łagodny i przejściowy, nieleczone lub lekceważone mogą prowadzić do przewlekłego dyskomfortu oraz pogorszenia jakości życia pacjenta. Kluczowe znaczenie w postępowaniu z hemoroidami ma wczesna konsultacja lekarska, postawienie właściwej diagnozy oraz indywidualne dostosowanie metody leczenia. Świadomość pacjentów oraz współpraca z lekarzem są niezbędne, aby skutecznie zapobiegać nasileniu objawów i ograniczyć konieczność interwencji zabiegowych w przyszłości. Mimo wielu dostępnych metod leczenia objawowych guzków krwawniczych oraz rozwoju coraz to nowszych, mniej inwazyjnych i obciążonych mniejszymi powikłaniami technik, odpowiednia profilaktyka i chęć zasięgnięcia konsultacji lekarskich pozostają głównymi elementami prawidłowego postępowania, pozwalającymi nie tylko na złagodzenie objawów, ale przede wszystkim na zapobieganie nawrotom i progresji choroby.

REFERENCJE

1. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol.* 2012 May 7;18(17):2009-17. doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2009. PMID: 22563187; PMCID: PMC3342598.
2. Sandler RS, Peery AF. Rethinking What We Know About Hemorrhoids. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;17(1):8-15. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.020. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29601902; PMCID: PMC7075634.
3. Mounsey AL, Halladay J, Sadiq TS. Hemorrhoids. *Am Fam Physician.* 2011 Jul 15;84(2):204-10. PMID: 21766771.
4. Rubbini M, Ascanelli S. Classification and guidelines of hemorrhoidal disease: Present and future. *World J Gastrointest Surg.* 2019 Mar 27;11(3):117-121. doi: 10.4240/wjgs.v11.i3.117. PMID: 31057696; PMCID: PMC6478596.
5. Cengiz TB, Gorgun E. Hemorrhoids: A range of treatments. *Cleve Clin J Med.* 2019 Sep;86(9):612-620. doi: 10.3949/ccjm.86a.18079. PMID: 31498764.
6. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 21;21(31):9245-52. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9245. PMID: 26309351; PMCID: PMC4541377.
7. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, Fathallah N, Hemery P, Laclotte Duhoux C, Pigot F, Pillant-Le Moul H, Senéjoux A, Siproudhis L, Staumont G, Suduca JM, Vinson-Bonnet B. Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). *J Visc Surg.* 2016 Jun;153(3):213-8. doi: 10.1016/j.jvisc Surg. 2016.03.004. Epub 2016 May 18. PMID: 27209079.
8. Irving MH, Catchpole B. ABC of colorectal diseases. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. *BMJ.* 1992 Apr 25;304(6834):1106-8. doi: 10.1136/bmj.304.6834.1106. PMID: 1586826; PMCID: PMC1881899.
9. Dekker L, Han-Geurts IJM, Grossi U, Gallo G, Veldkamp R. Is the Goligher classification a valid tool in clinical practice and research for hemorrhoidal disease? *Tech Coloproctol.* 2022 May;26(5):387-392. doi: 10.1007/s10151-022-02591-3. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35141793; PMCID: PMC9018630.

10. Sobrado CW, de Almeida Obregon C, Sobrado LF, Bassi LM, Bacchi Hora JA, Silva E Sousa Júnior AH, Nahas SC, Cecconello I. The novel BPRST classification for hemorrhoidal disease: A cohort study and an algorithm for treatment. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Dec 19;61:97-100. doi: 10.1016/j.amsu.2020.12.019. PMID: 33437469; PMCID: PMC7785992.
11. Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options. *Am Fam Physician*. 2018 Feb 1;97(3):172-179. PMID: 29431977.
12. Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Ann Gastroenterol*. 2019 May-Jun;32(3):264-272. doi: 10.20524/aog.2019.0355. Epub 2019 Jan 23. PMID: 31040623; PMCID: PMC6479658.
13. Sheikh P, Régnier C, Goron F, Salmat G. The prevalence, characteristics and treatment of hemorrhoidal disease: results of an international web-based survey. *J Comp Eff Res*. 2020 Dec;9(17):1219-1232. doi: 10.2217/cer-2020-0159. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33079605.
14. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, Stift A. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis*. 2012 Feb;27(2):215-20. doi: 10.1007/s00384-011-1316-3. Epub 2011 Sep 20. PMID: 21932016.
15. Hong YS, Jung KU, Rampal S, Zhao D, Guallar E, Ryu S, Chang Y, Kim HO, Kim H, Chun HK, Sohn CI, Shin H, Cho J. Risk factors for hemorrhoidal disease among healthy young and middle-aged Korean adults. *Sci Rep*. 2022 Jan 7;12(1):129. doi: 10.1038/s41598-021-03838-z. PMID: 34996957; PMCID: PMC8741788.
16. Ng KS, Holzgang M, Young C. Still a Case of "No Pain, No Gain"? An Updated and Critical Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management Options for Hemorrhoids in 2020. *Ann Coloproctol*. 2020 Jun;36(3):133-147. doi: 10.3393/ac.2020.05.04. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32674545; PMCID: PMC7392573.
17. McKeown DG, Goldstein S. Hemorrhoid Banding. 2024 Feb 14. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32644393.
18. Jin L, Qin K, Wu R, Yang H, Cui C, Wang Z, Wu J. Laser hemorrhoidoplasty vs. rubber band ligation: a randomized trial comparing 2 mini-invasive treatment for grade II hemorrhoids. *BMC Surg*. 2024 May 27;24(1):164.

- doi: 10.1186/s12893-024-02425-z. PMID: 38797851; PMCID: PMC11129420.
19. Stavrou G, Tzikos G, Malliou P, Panidis S, Kotzampassi K. Rubber band ligation of hemorrhoids: is the procedure effective for the immunocompromised, hemophiliacs and pregnant women? *Ann Gastroenterol*. 2022 Sep-Oct;35(5):509-513. doi: 10.20524/aog.2022.0737. Epub 2022 Jul 15. PMID: 36061152; PMCID: PMC9399576.
 20. Yu J, Zhong J, Peng T, Jin L, Shen L, Yang M. Modified rubber band ligation for treatment of grade II/III hemorrhoids: clinical efficacy and safety evaluation-a retrospective study. *BMC Surg*. 2022 Jun 20;22(1):238. doi: 10.1186/s12893-022-01688-8. PMID: 35725452; PMCID: PMC9210638.
 21. Lisi G, Gentileschi P, Spoletini D, Passaro U, Orlandi S, Campanelli M. Sclerotherapy for III- and IV-degree hemorrhoids: Results of a prospective study. *Front Surg*. 2022 Sep 1;9:978574. doi: 10.3389/fsurg.2022.978574. PMID: 36117836; PMCID: PMC9474687.
 22. Gallo G, Picciariello A, Armellin C, Lori E, Tomasicchio G, Di Tanna GL, Santoro GA, Alharbi M, Sorrenti S, Grossi U. Sclerotherapy for hemorrhoidal disease: systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2024 Jan 23;28(1):28. doi: 10.1007/s10151-023-02908-w. PMID: 38261136; PMCID: PMC10806988.
 23. He A, Chen M. Sclerotherapy in Hemorrhoids. *Indian J Surg*. 2023 Apr;85(2):228-232. doi: 10.1007/s12262-022-03414-3. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35469212; PMCID: PMC9022405.
 24. Zhang FM, Wu KC, Li JN, Wang X, He XX, Wan R, Chen SY; CAES-LPRA Study Group. Rationale, new anus positioning methods, and updated protocols: Expert recommendations on cap-assisted endoscopic sclerotherapy for hemorrhoids from China Gut Conference. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Oct 26;134(22):2675-2677. doi: 10.1097/CM9.0000000000001836. PMID: 34711720; PMCID: PMC8631410.
 25. Cristea C, Lewis CR. Hemorrhoidectomy. 2024 Feb 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 31751054.

26. Sturiale A, Dowais R, Fabiani B, Menconi C, Porzio FC, Coli V, Naldini G. Long-term outcomes of high-volume stapled hemorrhoidopexy to treat symptomatic hemorrhoidal disease. *Ann Coloproctol.* 2023 Feb;39(1): 11-16. doi: 10.3393/ac.2020.00227.0032. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34324801; PMCID: PMC10009069.
27. Surya D, Gharde P. Precision and Power: A Comprehensive Review of Exploring the Role of Laser Treatment in Hemorrhoidal Management. *Cureus.* 2024 May 9;16(5):e60011. doi: 10.7759/cureus.60011. PMID: 38854246; PMCID: PMC11162813.
28. Longchamp G, Liot E, Meyer J, Toso C, Buchs NC, Ris F. Non-excisional laser therapies for hemorrhoidal disease: a systematic review of the literature. *Lasers Med Sci.* 2021 Apr;36(3):485-496. doi: 10.1007/s10103-020-03142-8. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914275; PMCID: PMC7952353.
29. Nikshoar MR, Maleki Z, Nemati Honar B. The Clinical Efficacy of Infrared Photocoagulation Versus Closed Hemorrhoidectomy in Treatment of Hemorrhoid. *J Lasers Med Sci.* 2018 Winter;9(1):23-26. doi: 10.15171/jlms.2018.06. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29399307; PMCID: PMC5775951.
30. Butnari V, Mansuri A, Kaul S, Shatkar V, Boulton R. Radiofrequency thermocoagulation of haemorrhoids: learning curve of a novel approach. *J Surg Case Rep.* 2023 Mar 17;2023(3):rjad115. doi: 10.1093/jscr/rjad115. PMID: 36937798; PMCID: PMC10023238.

SUGARBAKER I KEYHOLE- PORÓWNANIE TECHNIK LECZENIA LAPAROSKOPOWEGO PRZEPUKLINY PRZYSTOMIJNEJ

Rafał Wąsek¹, Michał Ulczok¹, Julia Stybak¹, Przemysław Nowakowski¹

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

Abstrakt: Przepuklina przystomijna (*Parastomal Hernia - PSH*) jest to przepuklina pooperacyjna znajdująca się w stomii lub bezpośrednio do niej przylegająca. Szacowana częstość występowania PSH wynosi 30% po roku od wyłonienia stomii, a przy dłuższej obserwacji wynosi nawet 50%. Leczenie operacyjne jest wymagane wśród około 30% pacjentów z PSH. Najczęściej wykorzystywaną metodą leczenia chirurgicznego PSH jest operacja z wykorzystaniem siatki techniką Sugarbakera (*Sugarbaker - SB*) lub techniką „dziurki od klucza” (*Keyhole - KH*). Dobór odpowiedniej techniki w operacyjnym leczeniu PSH ma bardzo duże znaczenie w kwestii odsetka nawrotów PSH. W porównaniu metod SB i KH zaobserwowano, że wśród pacjentów operowanych techniką SB występuje znacznie mniejszy odsetek nawrotów PSH niż w grupie pacjentów operowanych techniką KH. Pod względem rezultatów krótkoterminowych techniki SB i KH wykazywały podobne wyniki. Zmodyfikowane warianty SB i KH wykazywały się lepszymi wynikami w porównaniu do swoich standardowych odpowiedników. Porównywane grupy cechowały się znaczną heterogennością pacjentów, co ogranicza możliwości uogólnienia przedstawianych rezultatów. Brakuje danych odnośnie długofalowego wpływu doboru techniki leczenia operacyjnego PSH, a częstością nawrotów PSH, co wymaga prowadzenia dalszych badań.

Słowa kluczowe: Przepuklina przystomijna, Sugarbaker, Keyhole

Abstract: Parastomal hernia (*Parastomal hernia - PSH*) is a postoperative hernia that occurs at or in direct proximity to a stoma. The estimated incidence of PSH is approximately 30% within the first year following stoma creation, increasing to as much as 50% with longer follow-up periods. Surgical intervention is required in approximately 30% of patients diagnosed with PSH. The most commonly employed surgical techniques for the treatment of PSH involve the use of mesh, typically through the Sugarbaker (*Sugarbaker - SB*) technique or the Keyhole (*Keyhole - KH*) technique. The selection of an appropriate technique in the surgical treatment of PSH is crucial in

terms of the PSH recurrence rate. Comparative studies have demonstrated that the recurrence rate of PSH is significantly lower among patients treated with the SB technique compared to those who underwent repair using the KH technique. In terms of short-term outcomes, both the SB and KH techniques yield comparable results. However, modified versions of the SB and KH techniques have shown superior outcomes relative to their standard counterparts. The analyzed patient groups exhibited considerable heterogeneity, which limits the generalizability of the reported findings. Furthermore, there is a lack of data regarding the long-term impact of surgical technique selection on PSH recurrence rates, highlighting the need for further research.

Keywords: Parastomal hernia, Sugarbaker, Keyhole

WSTĘP

Stomia tworzona jest w leczeniu różnych łagodnych i złośliwych schorzeń układu pokarmowego oraz dróg moczowo-płciowych [1]. W przypadku stomii przewodu pokarmowego, najczęstszym wskazaniem do jej wyłonienia jest rak jelita grubego. Innymi wskazaniami do wyłonienia stomii są między innymi przewlekłe choroby zapalne jelit, ostre zapalenie uchyłków oraz perforacja jelita [2,3]. Pierwsza zarejestrowana stomia jelitowa została stworzona przez niemieckiego chirurga Bauma w 1879 roku w celu odwrócenia niedrożnego raka jelita grubego [4]. W Stanach Zjednoczonych rocznie około 150 000 osób poddaje się zabiegowi kolostomii lub ileostomii. Nie ma dokładnych, globalnych danych w zakresie osób żyjących ze stomią. Dostępne szacunki wskazują, że zarówno w Stanach Zjednoczonych Ameryki, jak i w Chinach, liczba ta wynosi 1 000 000, a w Europie 700 000 osób [3,5]. Według ostatnich danych epidemiologicznych, w Polsce żyje 35 000 osób ze stomią [6]. Ze względu na tendencję wzrostową występowania stomii liczba ta może być obecnie znacznie większa [5]. Jakość życia osób ze stomią bywa obniżona z powodu licznych powikłań towarzyszących jej obecności [7]. Najczęstszym długoterminowym powikłaniem jest przepuklina przystomijna (*Parastomal hernia - PSH*), która według szacunków wytworzy się u co drugiego pacjenta po 24 miesiącach od operacji wyłonienia stomii [8,9]. W przypadku rozwinienia się lub nawrotu PSH pacjent kwalifikowany jest do leczenia zachowawczego bądź chirurgicznego. Chirurgiczna naprawa PSH najczęściej sprowadza się do podjęcia leczenia operacyjnego z wykorzystaniem protezytycznej siatki [10,11]. W przypadku umieszczania siatki wewnątrz jamy otrzewnej stosuje się jedną z dwóch najczęściej wykorzystywanych technik: technikę Sugarbakera (*Sugarbaker - SB*) oraz technikę „dziurki od klucza” (*Keyhole - KH*). Technikę SB opisano po raz pierwszy przez Paula H. Sugarbakera w 1985 roku, a technikę KH opisano w 1977 roku przez J. Rosina i R. Bonardiego [10,12].

STOMIA

Termin stomia odnosi się do chirurgicznie utworzonego otworu narządu jamistego na powierzchni ciała w celu umożliwienia wydalania produktów przemiany materii. Enterostomia to chirurgicznie ukształtowane otwarcie jelita. Stomie są klasyfikowane według odcinka jelita wyprowadzonego na powierzchnię. Wyróżniamy illeostomię oraz kolostomię. W zależności od liczby otworów w jelicie, dzieli się je na stomię pętlową i stomię końcową. Kolejnym podziałem jest stomia tymczasowa lub stała [13]. Większość trwałych ileostomii końcowych powstaje po całkowitej proktokolektomii w przypadku przewlekłego nieswoistego zapalenia jelit (*inflammatory bowel disease – IBD*) lub polipowatości rodzinnej. Trwała kolostomia końcowa powstaje, gdy odbył się usunięcie na przykład podczas resekcji brzuszno-kroczonej oraz gdy odwrócenie stomii nie jest możliwe, na przykład w przypadku nieoperacyjnego raka jelita grubego. Najczęstsza tymczasowa kolostomia końcowa powstaje podczas operacji Hartmanna z powodu ostrego zapalenia uchyłków. Zamknięty kikut odbytnicy pozostawia się na miejscu w celu przyszłego przywrócenia ciągłości jelita [2].

Powikłania

W zależności od czasu wystąpienia po operacji, powikłania stomijne można sklasyfikować jako wczesne lub późne. Wczesne powikłania zostały zdefiniowane jako występujące w ciągu 30 dni po zabiegu. Najczęstszymi wczesnymi powikłaniami stomijnymi są drażniące zapalenie skóry wokół stomii, oddzielenie błony śluzowo-skórnej, retrakcja i martwica. Późne powikłania występują po 30-dniowym okresie pooperacyjnym. Mogą obejmować PSH, wypadnięcie, zwężenie, ziarniniaka i żylaki [14,15].

Przepuklina przystomijna

PSH opisywana jest jako przepuklina pooperacyjna znajdująca się w stomii lub bezpośrednio do niej przylegająca. Nie ma jednak uniwersalnej definicji tego pojęcia [16]. W 1973 roku Devlin zaproponował klasyfikację, która obejmuje cztery typy przepuklin. Typ I to przepuklina powłokowa, będąca prawdziwą PSH. Typ II to przepuklina podskórna. Typ III to przepuklina śródstomijna. Typ IV to przepuklina pseudoprzedstomijna. Ma jednak niewielką wartość w praktyce klinicznej. W 2014 roku Europejskie Towarzystwo Przepuklinowe

(*European Hernia Society - EHS*) opublikowało aktualnie stosowaną klasyfikację opartą na klasyfikacji Szczepkowskiego. Zgodnie z klasyfikacją EHS PSH dzieli się na cztery typy. Typ pierwszy jest to PSH o średnicy mniejszej niż 5 cm bez współistniejącej przepukliny pooperacyjnej. Typ drugi odnosi się do PSH o średnicy mniejszej niż 5 cm ze współistniejącą przepukliną pooperacyjną. PSH typu trzeciego ma średnicę większą niż 5 cm bez współistniejącej przepukliny pooperacyjnej. Typ czwarty jest klasyfikowany, gdy PSH ma średnicę większą niż 5 cm ze współistniejącą przepukliną pooperacyjną. Dodatkowo w każdym typie należy zwrócić uwagę na fakt czy PSH jest pierwotna, czy nawrotowa [8].

Tabela 1. Przedstawia klasyfikację Devlin z 1973 roku, [opracowanie własne], [8]

Typ	Opis
I	Przepuklina powłokowa (prawdziwa PSH)
II	Przepuklina podskórna
III	Przepuklina śródstomijna
IV	Przepuklina pseudopředstomijna

Tabela 2. Przedstawia klasyfikację PSH zgodnie z wytycznymi EHS z 2014 roku, [opracowanie własne], [8]

Typ	Opis
I	PSH < 5 cm, bez współistniejącej przepukliny pooperacyjnej
II	PSH < 5 cm, ze współistniejącą przepukliną pooperacyjną
III	PSH > 5 cm, bez współistniejącej przepukliny pooperacyjnej
IV	PSH > 5 cm, ze współistniejącą przepukliną pooperacyjną

W zdecydowanej większości przypadków jedynym objawem klinicznym PSH jest deformacja ściany brzucha wokół stomii. Dodatkowo przydatne mogą okazać się techniki obrazowania diagnostycznego, takie jak badanie ultrasonograficzne czy tomografia komputerowa. Uważa się, że ze względu na stale nieustaloną skuteczność operacji korekcyjnych, wskazania do leczenia operacyjnego PSH ograniczają się głównie do przypadków z ciężkimi objawami i powikłaniami, występującymi u około 30% wszystkich pacjentów z przepukliną. Ze względu na częste nawroty leczenie chirurgiczne nie jest zalecane w każdym przypadku wystąpienia PSH. Leczenie operacyjne jest wymagane, gdy dochodzi do niedrożności, uwięzienia lub uduszenia przepukliny [8]. Leczenie pacjentów, u których objawy są stosunkowo łagodne, powinno obejmować postępowanie zachowawcze z dobrze wykonanym podparciem stomijnym [16].

Ryzyko powstania PSH jest zależne od pacjenta i aspektów technicznych operacji. Czynniki ryzyka związane z stanem pacjentem to starszy wiek, wyższe BMI, większy obwód talii, choroby układu oddechowego, nowotwory, cukrzyca oraz obecność innych przepuklin w jamie brzusznej. Wymienia się także czynniki, które mogą wpływać na ryzyko rozwoju PSH. Jednak są to czynniki bez potwierdzonego wpływu na rozwój PSH. Zaliczamy do nich niedożywienie, palenie tytoniu, przewlekły kaszel, zaparcia, wodobrzusze, stosowanie kortykosteroidów oraz zakażenia ran pooperacyjnych. Czynniki ryzyka niezależne od pacjenta to wyprowadzenie stomii w miejscu resekcji, wybór drogi dootrzewnowej zamiast pozaotrzewnowej oraz zbyt duży otwór stomijny [16].

Szacowana ogólna częstość występowania PSH wynosi od 30% do 50%, przy dużej zmienności wynikającej z różnic w okresie obserwacji [7]. PSH może rozwinąć się nawet 20 lub 30 lat po operacji. Wskaźnik rozwoju PSH dla kolostomii pętlowej waha się od 0 do 30,8%. Dla kolostomii końcowej wartości wskaźnika rozwoju PSH przyjmują wartość od 4,0 do 48,1%. W przypadku ileostomii pętlowej wskaźnik mieści się w przedziale od 0 do 6,2%, a dla ileostomii końcowej wynosi od 1,8 do 28,3%. Kolostomia wiąże się z wyższym ryzykiem PSH niż illeostomia, gdzie kolostomia końcowa wiąże się z większą częstością występowania PSH w porównaniu z kolostomią pętlową i ileostomią pętlową [16]. PSH znajduje się w grupie przepuklin wykazujących zwiększoną częstość nawrotów [17]. Wysoki wskaźnik rozwoju PSH oraz zwiększone ryzyko nawrotów PSH stwarza komplikacje w profilaktyce oraz terapii PSH. Czynnikiem odgrywającym znaczącą rolę w zmniejszeniu częstości tych komplikacji, jest stosowanie profilaktycznych siatek podczas leczenia chirurgicznego [16,17].

PROFILAKTYKA ROZWOJU PSH

Profilaktyka rozwoju bądź nawrotu PSH, odgrywa znaczącą rolę w zmniejszaniu odsetka występowania PSH. Profilaktykę rozwoju PSH można podzielić na niechirurgiczną oraz zabiegową. Profilaktyka niechirurgiczna koncentruje się na usprawnieniu procesu gojenia się rany pooperacyjnej. Na szybkość procesu gojenia się rany pooperacyjnej wpływa kontrola masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu oraz optymalizacja żywieniowa [10]. Prewencja zabiegowa obejmuje profilaktyczne zastosowanie siatki wzmacniającej podczas pierwotnego zamykania ściany jamy brzusznej. Umieszczenie takiej siatki zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia przepukliny, lecz nie eliminuje go całkowicie. Podejście

małoinwazyjne podczas operacji wytwarzania stomii dodatkowo zmniejsza częstość występowania PSH poprzez ograniczenie urazu ściany jamy brzusznej [18].

NIEZABIEGOWE I CHIRURGICZNE METODY LECZENIA PSH

W sytuacji wytworzenia się PSH u pacjenta, jest on klasyfikowany do leczenia zachowawczego lub operacyjnej naprawy przepukliny. Opisane schematy postępowania mają pomóc w łagodzeniu objawów PSH. Leczenie zachowawcze PSH jest wystarczające dla 70% pacjentów [9]. Są to pacjenci bezobjawowi lub z minimalnymi objawami. Leczenie to obejmuje fizjoterapię, modyfikację stylu życia, konsultacje pielęgniarские w zakresie postępowania z PSH oraz stosowanie stomijnych pasów brzusznych. Mają one zapobiegać wybrzuszeniu na poziomie skóry wokół stomii [10,11,21]. Postępowanie zachowawcze nie jest związane z ryzykiem komplikacji i nawrotów występujących po naprawie chirurgicznej. Może jednak prowadzić do rozwoju powikłań w postaci niedokrwienia, powiększenia się wady i rozwoju chorób współistniejących. Zwiększa to ryzyko wystąpienia komplikacji podczas późniejszej naprawy chirurgicznej [11].

Przedstawione strategie postępowania nie eliminują jednak pierwotnej przyczyny problemu. W sytuacjach nagłych konieczna jest operacyjna terapia PSH [10]. Wymaga jej około 30% pacjentów z objawowymi PSH [9]. Najczęstszym stanem wymagającym interwencji chirurgicznej jest niedrożność jelit. Operacyjna naprawa PSH jest również wskazana u pacjentów z przewlekłymi dokuczliwymi objawami. Można do nich zaliczyć: podciekanie worka stomijnego nie reagujące na środki zachowawcze, pęknięcia skóry okołostomijnej, nawracającą częściową niedrożność jelit, przewlekły ból pleców lub bioder oraz przewlekły stres związany z obecnością stomii [10]. Stres ten objawiać się może jako ciągła potrzeba przebywania w pobliżu toalety, strach przed podciekaniem worka stomijnego, obawa przed oceną publiczną oraz nieustanne zmęczenie [16]. Leczenie chirurgiczne wykonane jest metodą otwartą, laparoskopową lub robotyczną. Wybór między technikami otwartymi, a laparoskopowymi zależy od wielkości przepukliny, współistniejących chorób oraz historii operacyjnej pacjenta. Techniki otwarte są standardem dla dużych i nawrotowych przepuklin. Podejścia laparoskopowe są preferowane w leczeniu planowanych napraw PSH, gdyż cechują się niższą częstością infekcji i krótszym czasem rekonwalescencji [10]. Chirurgiczne leczenie PSH sprowadza się do trzech metod naprawy: relokacji stomii, naprawy pierwotnej oraz naprawy z wykorzystaniem siatki [11]. Relokacja stomii polega na przeniesieniu jej na inne miejsce na ścianie brzucha. Nowa

stomia powinna być utworzona po przeciwnej stronie jamy brzusznej. Miejsce po starej stomii należy naprawić techniką siatkową. Rozwiązanie to było kiedyś częstą metodą leczenia PSH. Obecnie jednak unika się tego podejścia, gdyż nowo powstała stomia wiąże się z podobnie wysokim ryzykiem powstania PSH jak pierwotna stomia. Częstość nawrotów PSH po tej metodzie leczenia sięga 36% oraz rozwoju powikłań do 88% [10]. Relokację stomii wykonuje się tylko w przypadku wielokrotnych nawrotów, gdy inne metody leczenia zawiodły [11]. Pierwotna naprawa PSH polega na przecięciu powięzi w okolicy stomii, redukcji zawartości przepukliny i zamknięciu ubytku szwami, bez użycia materiałów syntetycznych [11]. Zabieg ten nie wymaga manipulacji zawartością jamy brzusznej, co zmniejsza ryzyko powikłań. Podejście to jest preferowane w pilnych przypadkach, w których należy unikać stosowania siatki. Zaliczyć do nich można: niedrożność stomii przez zadzierzgnięcie oraz skażenie pola operacyjnego [9]. Wysoki wskaźnik nawrotów, wynoszący od 48% do 66% a nawet 76%, sprawia, że pierwotna naprawa PSH jest rzadko stosowana [16, 20]. Wyzwanie podczas operacji mogą stanowić napięcia w miejscu naprawy oraz trudności z dokładnym zamknięciem worka przepuklinowego [10, 20]. Obecnie najczęściej stosowaną metodą naprawy PSH jest chirurgiczna naprawa z zastosowaniem siatki (*mesh repair*) [11]. Metoda z zastosowaniem siatki polega na redukcji zawartości przepukliny do jamy brzusznej i zamknięciu ubytku przepukliny za pomocą protetycznej siatki. Najczęściej siatkę umieszcza się w jednej z trzech pozycji. Pierwsza pozycja jest przed przednią pochewką mięśnia prostego brzucha lub powięzią mięśnia skośnego zewnętrznego (*onlay*). Drugie miejsce znajduje się nad tylną pochewką mięśnia prostego brzucha, pod warstwami mięśniowymi (*sublay*). Ostatnie miejsce umieszczenia siatki jest pod otrzewną (*intra-peritoneal onlay*). Średnia częstość nawrotów PSH dla naprawy z wykorzystaniem siatki wynoszą 30%, gdzie dla bezsiatkowych napraw 70%. Powikłania w postaci zakażenia, erozji siatki czy przetoki, często okazują się ciężkie w leczeniu [10].

Naprawa z wykorzystaniem siatki metodą *onlay* polega na wykonaniu nacięcia w ścianie brzucha, zwykle w linii środkowej, z dala od stomii. Po rozwarstwieniu tkanek i redukcji przepukliny, ubytek zamyka się beznapięciowo za pomocą siatki. Zabieg wykonuje się metodą otwartą. Istnieje ryzyko potencjalnych powikłań w postaci niedokrwienia skóry wokół stomii i trudności w stosowaniu sprzętu stomijnego. Metoda ta cechuje się prostotą wykonania i brakiem ryzyka zrostów wewnątrz jamy brzusznej [10]. Naprawy metodami wewnątrzbrzusznymi, takie jak *sublay* oraz *intreperitoneal onlay*, polegają na redukcji zawartości przepukliny do jamy brzusznej i zamknięciu ubytku powięzi przy użyciu siatki,

która jest przymocowana pod ubytkiem. Siatka powinna zachodzić szeroko na sąsiednią zdrową ścianę brzucha. Decyzję o miejscu ponownego otwarcia jamy brzusznej dokonuje się na podstawie charakteru i rozmiaru przepukliny. Najczęstszym miejscem nacięcia jest linia środkowa. Podczas wyboru miejsca wykonywania nacięcia ważne jest by było ono wystarczająco oddalone od stomii. Ma to na celu uniknięcia zakrywania nacięcia przez sprzęt stomijny. Metoda sublay jest stosowana głównie w przypadkach nawrotowych PSH lub przepuklin złożonych. W metodzie intraperitoneal onlay ze względu na kontakt siatki z jelitem konieczne jest użycie siatki powlekanej lub kompozytowej. Metoda ta zmniejsza ryzyko nawrotów, ponieważ wszczepiona siatka jest dodatkowo stabilizowana przez ciśnienie wewnątrzbrzuszne [10].

Technika sugarbaker i keyhole

Naprawę PSH metodą intraperitoneal onlay można wykonać stosując dwie obecnie najpopularniejsze techniki. Pętlę jelitową tworzącą stomię można owinąć wokół siatki, stosując technikę SB, podobnie jak przy tworzeniu stomii zewnątrzotrzewnowej. Alternatywnie, można ją przeprowadzić bezpośrednio przez otwór w siatce, korzystając z techniki KH [10]. Obie techniki mają swoje wersje przystosowane do laparoskopii [9,19]. Technika SB polega na umieszczeniu siatki nad całym ubytkiem powięzi obwodowo, z wyjątkiem bocznego fragmentu, tworząc w ten sposób zastawkę wokół stomii. Pętla jelitowa wychodząca przez stomię jest mocowana do przedniej i bocznej ściany brzucha. Nad nią układa siatkę, zapobiegając kontaktowi z innymi pętlami jelita lub ich wystawianiu przez ścianę brzucha przy otworze stomijnym [10,11]. Siatka jest mocowana tylnobocznie za pomocą ciągłego wchłanialnego szwu, co pozwala na przejście jelita bez ograniczeń. Pozostałe trzy boki są mocowane za pomocą przerywanych szwów transfacialnych [18]. Aby zapobiec niepowodzeniom i nawrotom przepukliny, konieczne jest nakładanie się siatki na ścianę jamy brzusznej z marginesem od 3 do 5 cm [22]. Modyfikacje techniczne metody Sugarbakera, w tym zastosowanie siatek powlekanych oraz ulepszone metody mocowania, dodatkowo zwiększyły jej skuteczność [10,11]. Technika KH, polega na wykonaniu w siatce otworu o średnicy 2-3 cm. [9,10]. Przez ten otwór przeprowadza się pętlę jelitową tworzącą stomię, jednocześnie pokrywając całą przepuklinę. Aby uniknąć niedrożności stomii średnica otworu w siatce nie powinna być zbyt mała. Otwór zbyt duży z kolei mógłby prowadzić do nawrotów przepukliny [10].

Dobór odpowiedniej techniki w operacyjnym leczeniu PSH ma bardzo duże znaczenie w kwestii odsetka nawrotów. Najmniejszy odsetek powikłań i nawrotów występuje wśród napraw z wykorzystaniem siatki. Szczególnie niskim odsetkiem nawrotów PSH wykazują się metody SB oraz KH. Ustalenie, która metoda jest skuteczniejsza, mogłoby spowodować spadek ilości nawrotów PSH oraz liczby potencjalnych powikłań wynikających z ponownego przeprowadzania procedury operacyjnej. Istnieją przesłanki, że naprawa z wykorzystaniem techniki SB wiąże się z niższym wskaźnikiem nawrotów i komplikacji w porównaniu do techniki KH [19].

PORÓWNANIE TECHNIK SUGARBAKER ORAZ KEYHOLE

Wyniki badań porównujące skuteczność leczenia chirurgicznego PSH metodami SB i KH są niezgodne z zebranymi danymi na temat optymalnego leczenia chirurgicznego wykorzystującego siatki. W ostatnim czasie przeprowadzono wiele metaanaliz podnoszący temat, która z wcześniej wspomnianych metod jest skuteczniejsza [19].

Badanie retrospektywne przeprowadzone w celu sprawdzenia efektywności leczenia chirurgicznego PSH zostało przeprowadzone przez Szpital Uniwersytecki Charles Nicolle. Celem badania była ocena nawrotów PSH oraz przepukliny brzusznej w bliżnie pooperacyjnej. Grupa badana składała się z 35 pacjentów z PSH po przebytej cystectomii i przekierowaniu moczu do jelita krętego. Wśród 35 pacjentów, u których przeprowadzono operację PSH, 13 z pacjentów było operowanych metodą KH oraz 22 metodą SB. Średni czas między operacją, a nawrotem PSH wynosił 18 miesięcy. W grupie pacjentów operowanych metodą KH wystąpiły 4 nawroty PSH, co stanowiło 31% całej grupy operowanej techniką KH. W grupie po operacji metodą SB również wystąpiły 4 nawroty PSH. Odsetek nawrotów PSH w grupie SB wynosił 18%. Badacze doszli do konkluzji, że objawowe nawroty PSH są bardziej powszechne w grupie pacjentów operowanych techniką KH niż w grupie pacjentów operowanych techniką SB [23].

Jedną z metaanaliz porównującą metody SB i KH została przeprowadzona przez Uniwersytet Tennessee. Do analizy zostało wykorzystanych 10 artykułów z rozpatrywanych 1789. Grupa badana składała się z 593 pacjentów z czego 347 przebyło leczenie chirurgiczne metodą SB, a 246 metodą KH. W kohorcie znajdowali się pacjenci zakwalifikowani głównie do leczenia chirurgicznego nowotworu bądź choroby zapalnej jelita. Pacjenci byli zakwalifikowani do wykonania kolostomii lub ileostomii. U części pacjentów wykonywano również przekierowania

moczu do światła jelita krętego. W dwóch artykułach rozpatrzono leczenie chirurgiczne laparoskopowe oraz metodą otwartą, gdzie w pozostałych 8 jedynie operacje przeprowadzone z użyciem laparoskopu. Rozpoznawanie wystąpienia PSH bądź jego nawrotu opierało się na połączeniu wyników badania fizykalnego oraz badań obrazowych. Badacze wykazali, że grupa po operacji metodą SB znacznie rzadziej wstępuje nawrót PSH niż w grupie KH. Wartość p dla tego porównania wyniosła 0,008. Podczas analizy wyników badacze przeprowadzili dwie analizy czułości. Pierwsza obejmowała porównanie grupy po wykluczeniu wyników pochodzących z kohorty po operacji laparoskopowej i otwartej z grupą pierwotną. Wyniki wskazywały na brak znaczących zmian w wynikach metaanalizy. Wartość p dla grup operowanych wyłącznie metodami laparoskopowymi wyniosła 0,02, gdzie w grupie pierwotnej współczynnik p miał wartość 0,008. Druga analiza czułości obejmowała porównanie wyników grupy pierwotnej z wynikami grupy z wykluczeniem badań analizujących leczenie PSH z jednoczesnym wykonaniem przekierowania moczu do jelita krętego. Badacze wykazali brak znaczących zmian w wynikach metaanalizy. Potwierdza to wartość współczynnika p dla grupy obejmującej jedynie operacje PSH, który wynosił 0,0009. Podczas metaanalizy badacze wykorzystali porównywalne dane o zakażeniach śródoperacyjnych do analizy korelacji występowania zakażeń śródoperacyjnych między stosowaniem techniki SB lub KH. Wykazano brak znaczącej korelacji między stosowaną metodą, a występowaniem zakażenia śródoperacyjnego. Wartość p była równa 0,61. Ostateczna konkluzja wykonanej metaanalizy wskazywała na fakt, że odsetek nawrotów PSH jest znacznie mniejszy podczas operowania metodą SB niż metodą KH [19].

Jedna z analiz długofalowych rezultatów wykorzystania siatek polipropylenowych była wykonana na podstawie grupy pacjentów oraz wyników trzech randomizowanych badań klinicznych (*randomized controlled trials-RCT*). Operacje z wszczepianiem siatek były wykonane zmodyfikowaną metodą SB lub KH. Grupa pacjentów składała się z pacjentów z planowaną resekcją odbytnicy z permanentną kolostomią. We wszystkich trzech RCT pacjenci byli losowo dobierani do wykonania operacji z wszczepianiem siatki lub do procedury resekcji i kolostomii bez wszczepiania siatki. Pacjenci z operacją przebiegająca bez wszczepiania siatki stanowili grupę kontrolną. Stosunek pacjentów w obu grupach wynosił 1:1. Wyniki RCT skupiały się na krótkofalowych wynikach przeprowadzonych operacji i były zbierane w ciągu dwóch lat po operacji. Osobny zespół badaczy przeprowadził badanie wyników długofalowych wcześniej opisanych trzech RCT. Badacze wykorzystali zapisy tomografii komputerowej zrobione w momencie zakończenia wcześniejszych badań, a ostatnim wykonanym badaniem tomografii

komputerowej. Względem oryginalnej grupy liczebność zmniejszyła się z 184 do 121. Warunkiem odrzucenia było niewystarczająca ilość danych bądź zgon pacjenta. W nowej grupie badanej znajdowało się 82 pacjentów z PSH w tym 30 w grupie z wszczepionymi siatkami oraz 52 w grupie kontrolnej. W porównaniu grupy SB i KH wykazały, że odsetek występowania PSH jest znacznie większy w grupie KH, co potwierdza wartość p równa 0,008. Również w grupie KH czas do wystąpienia PSH po operacji był znacznie krótszy oraz śmiertelność była znacznie wyższa. Odpowiednio dla czasu powstania PSH współczynnik p był równy 0,011, a dla wyższej śmiertelności p wyniosło 0,049. Wywnioskowano, że pomimo dobrych wyników leczeniem laparoskopowym, dobór metody wszczepienia siatki nie ma wpływu na długofalową prewencję rozwoju PSH [24].

Ocena skuteczności poszczególnych metod leczenia chirurgicznego PSH była przeprowadzona w Finlandii w postaci badania retrospektywnego. Kohorta składała się z 235 pacjentów przyjętych do operacji PSH. U 161 pacjentów PSH wytworzył się po kolostomii, a u 74 po ileostomii. Mediana czasu zdiagnozowania PSH wynosiła 39 miesięcy. Rozkład liczbowy operacji poszczególnymi metodami wyniósł 91 SB, 39 KH, 37 Sandwich oraz 20 zmodyfikowanym KH. Reszta operacji została wykonana innymi technikami, do których badacze zaliczyli pierwotną naprawę PSH, relokację stomii, operacje bez lub z wszczepianiem prewencyjnej siatki, rectrorectalne wszczepienie siatki, wszczepienie siatki onlay oraz niespecyficzne wszczepienia siatki. Badacze w opracowywaniu wyników skupili się na ocenie odsetku nawrotów PSH. Wśród grupy badanej odsetek nawrotów PSH wyniósł 24,7%. Najwyższy odsetek nawrotów PSH miała metoda KH, który wyniósł 35,9%. Metoda SB miała wynik równy 21,5%, zmodyfikowany KH 15% oraz Sandwich 13,5%. Wartość p dla porównania odsetka nawrotów PSH dla poszczególnych metod wynosiła 0,11. W grupie pacjentów operowanych innymi technikami odsetek nawrotów PSH wyniósł 35,3%. Porównanie skuteczności przez badaczy odbyło się również na podstawie odsetka powikłań oraz przeprowadzonych ponownych operacji. Odsetek powikłań wyniósł 26,4% i ogólny odsetek ponownych operacji miał wartość 20,4%. Wśród grup pacjentów operowanych poszczególnymi technikami ponowna operacja była wymagana u 23,1% w grupie KH, 18,7% w grupie SB, 8,1% w grupie Sandwich, 15% w grupie zmodyfikowanym KH oraz u 39,2% w grupie operowanych innymi technikami. Wartość wskaźnika p dla porównania konieczności wykonania ponownie operacji po leczeniu metodami SB, KH, zmodyfikowany KH oraz Sandwich wyniosła 0,03. Naukowcy doszli do wniosku, że zmodyfikowana KH wykazał się oczekiwaną skutecznością w leczeniu PSH, gdzie techniki zarówno SB i KH wykazały

mnijszą skuteczność niż oczekiwano. Według badaczy takie wyniki mogą odzwierciedlać skuteczność leczenia operacyjnego PSH poszczególnymi technikami, poza ośrodkami o wysokiej referencyjności [25].

Badacze z kliniki Cleveland przeprowadzili jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne. Porównywano naprawę PSH z wykorzystaniem siatki polipropylenowej w konfiguracjach KH i SB u pacjentów ze stomią permanentną. Do badania włączono dorosłych pacjentów z PSH wymagających operacji i posiadających wystarczającą długość jelita do zastosowania technik KH lub SB. Grupa badana wynosiła 150 pacjentów. Każdy pacjent został losowo przypisany do grupy operowanej techniką SB lub KH. Zarówno w grupie SB, jak i KH znajdowało się 75 pacjentów. Nie stwierdzono różnic w długości hospitalizacji, liczbie ponownych przyjęć, ponownych operacji, nawrotach ani powikłaniach ran między grupami SB i KH. U 24 pacjentów konieczna była interwencja proceduralna z powodu powikłań rany. Dziesięciu pacjentów wymagało reoperacji brzusznej w ciągu 90 dni. U 7 pacjentów wystąpiły powikłania związane z raną, w tym 3 przypadki częściowego usunięcia siatki. Jedno powikłanie w grupie KH i dwa w grupie SB ($p = 1.0$). Cztery powikłania związane z siatką wymagały reoperacji. Wszystkie wystąpiły w grupie SB ($p = 0.12$). Powikłania to martwica stomii, niedrożność jelit, wczesny nawrót przepukliny i separacja śluzówkowo-skórna. Naprawa PSH z użyciem siatki retromięśniowej w konfiguracjach KH i SB wykazuje podobne wyniki krótkoterminowe [26].

Celem przeglądu systematycznego i meta-analizy naukowców ze Szpitala Ogólnego Laiko było porównanie dwóch laparoskopowych technik KH i SB. Do końcowej analizy włączono 33 badania obejmujące 1289 pacjentów. Ostatecznie 496 pacjentów przeszło laparoskopową naprawę PSH metodą SB, a 575 pacjentów metodą KH. Technika KH była związana z najwyższą częstością powikłań pooperacyjnych 31,3% i nawrotów 24,1%. Technika SB była związana z częstością powikłań na poziomie 27,6% oraz nawrotów na poziomie 9%. Pacjenci poddani technice KH mieli najkrótszy całkowity czas hospitalizacji równy 6 dni. Wskaźniki powikłań pooperacyjnych były drugim najczęściej raportowanym wynikiem. Najwyższa częstość powikłań pooperacyjnych wystąpiła po operacjach wykonanych techniką KH następnie metodą SB. Długość hospitalizacji po operacji różniła się między badanymi technikami SB i KH. Najkrótszy pobyt w szpitalu odnotowano w przypadku techniki KH wynoszący 6 dni, podczas gdy dłuższy czas hospitalizacji dotyczył pacjentów po operacji metodą SB i był równy 9,7 dni. Każda technika ma swoją skuteczność, ale wiąże się też z ryzykiem powikłań pooperacyjnych. Choć nie ma jednoznacznych dowodów na wyższość

którejkolwiek metody, nowsze, małoinwazyjne podejścia dają obiecujące rezultaty, choć dane są ograniczone [27].

Naukowcy z NorthShore University Health System opublikowali przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa laparoskopowych metod naprawy PSH. Głównym analizowanym wynikiem była częstość nawrotów PSH. Badacze dokonali oceny leczenia chirurgicznego PSH również na podstawie odsetka infekcji siatki, ilości zakażeń miejsca operowanego, przypadków niedrożności wymagającej reoperacji oraz liczby zgonów pacjentów. Ostatecznie do analizy wybrano 15 badań obejmujących 469 pacjentów. Całkowity wskaźnik powikłań pooperacyjnych wyniósł 1,8%. Nie wykazano różnic między technikami. Najczęstszym powikłaniem pooperacyjnym było zakażenie miejsca operowanego, które wystąpiło u 3,8%. Zakażenie siatki odnotowano u 1,7%. Łącznie odnotowano 81 nawrotów wśród pacjentów operowanych technikami SB i KH. W grupach SB oraz KH odsetek nawrotów wyniósł 17,4%. Wskaźnik nawrotów dla zmodyfikowanej metody SB wyniósł 10,2%, podczas gdy dla metody KH wyniósł 27,9%. W okresie pooperacyjnym zmarło sześciu pacjentów. Mimo różnorodności stosowanych siatek i technik, najniższy wskaźnik nawrotów odnotowano dla metody SB. Wywnioskowano, że zmodyfikowana technika SB cechuje się niższym współczynnikiem nawrotów PSH w porównaniu do KH [28].

Naukowcy z Uniwersytetu Medycznego w Salerno przeprowadzili przegląd systematyczny literatury z lat 2012–2023, w którym uwzględnili 24 badania, na podstawie, których wyciągnięto dane na temat naprawy PSH po endokolostomii. Celem badania było porównanie metod KH i SB. Chociaż technika KH jest stosunkowo prosta i łatwa do opanowania, obecność centralnego otworu lub nacięcia powoduje osłabienie siatki, co z kolei zwiększa ryzyko nawrotu PSH. Rzeczywiste ryzyko nawrotu oraz wskaźnik nawrotów przy stosowaniu tej techniki nie zostały jednoznacznie ocenione i pozostają kontrowersyjne, chociaż jak dotąd zgłoszono częstość nawrotów wynoszącą aż 20,8%. W poprzednim przeglądzie systematycznym na ten temat stwierdzono, że w przypadku naprawy laparoskopowej technika SB jest lepsza od KH pod względem mniejszego wskaźnika nawrotów. Niedawne badanie prospektywne, niemające randomizacji, porównujące wyniki pacjentów operowanych metodą KH lub SB z użyciem siatki polipropylenowej z warstwą antyadhezyjną, wykazało częstość komplikacji pooperacyjnych w grupie KH na poziomie 14,9%, wskaźnik nawrotów wynoszący 7% oraz późne powikłania związane z siatką na poziomie 8%. Wyniki te, w odniesieniu do PSH po endokolostomii, nie różniły się istotnie od tych uzyskanych po naprawie metodą

SB, w której częstość komplikacji pooperacyjnych wynosiła 11,5%, wskaźnik nawrotów 10% a późne powikłania związane z siatką 10%. Naprawa metodą KH daje wyniki podobne, zwłaszcza w kontekście okresu pooperacyjnego, do techniki SB. Podobne wyniki uzyskali Oma et al., gdzie w kohorcie 79 pacjentów wskaźnik nawrotów nie różnił się znacząco po naprawie KH w porównaniu do SB (10% vs 9%, $p = 1,00$). Z kolei Asif et al. ocenili kohortę 49 pacjentów z PSH, bez różnic demograficznych. Naprawa metodą SB przeprowadzona była u 14 pacjentów i porównana z 19 naprawami laparoskopowymi KH, 11 re-operacjami i 5 operacjami otwartymi. Nie stwierdzono różnic w zakresie powikłań pooperacyjnych pomiędzy wszystkimi technikami, jednak grupa SB wykazała znacząco niższy wskaźnik nawrotów PSH. W badaniach nadal brakuje jednoznacznych wyników. Wnioski z przeglądu literatury wskazują, że nie ma jednoznacznej przewagi jednej z technik naprawy PSH [29].

Badanie przeprowadzone w sześciu francuskich szpitalach akademickich objęło 51 pacjentów, u których wykonano operację PSH. W leczeniu PSH najczęściej stosowano techniki KH (46%) i SB (22%). Średni czas do nawrotu PSH po operacji wynosił 11,1 miesiąca, a nawrót wystąpił u 35% pacjentów, z czego 38,8% wymagało ponownej operacji. Porównując techniki, metoda KH wiązała się z wyższym ryzykiem nawrotu równym 52% w porównaniu do SB wynoszącym 10% ($p = 0,046$). Metoda SB częściej powodowała przewlekły ból pooperacyjny ($p = 0,029$). Powikłania pooperacyjne dotknęły 7,8% pacjentów, obejmując zakażenie siatki, przetokę i krwiak. Podsumowując, metoda KH charakteryzuje się większym ryzykiem nawrotu PSH, podczas gdy technika SB jest skuteczniejsza, ale częściej prowadzi do przewlekłego bólu [30].

PODSUMOWANIE

Wysoka częstość nawrotów PSH jest dużym problemem wśród pacjentów ze stomią [16]. Wśród 30% pacjentów z PSH wymagane jest leczenie chirurgiczne. Aktualnie najczęściej wykorzystywaną metodą leczenia PSH jest operacja z wykorzystaniem siatki techniką SB lub KH. [10,11]. Możliwością zmniejszenia nawrotów PSH jest odpowiedni dobór techniki leczenia chirurgicznego PSH [19]. W porównaniu metod SB i KH zaobserwowano, że wśród pacjentów operowanych techniką SB występuje znacznie mniejszy odsetek nawrotów PSH niż w grupie pacjentów operowanych metodą KH [19,23,29,30]. Pod względem rezultatów krótkoterminowych techniki SB i KH wykazywały podobne wyniki [26,29]. Podczas analiz skuteczności leczenia operacyjnego PSH uwzględniano

również zmodyfikowane warianty SB i KH. Zmodyfikowane warianty SB i KH wykazywały się lepszymi wynikami w porównaniu do swoich standardowych odpowiedników [25,28]. Badacze zwrócili również uwagę na fakt mniejszej skuteczności leczenia chirurgicznego PSH względem raportowanych danych. Podejrzewają oni, że może mieć to związek z przeprowadzaniem operacji w ośrodkach o mniejszej referencyjności względem ośrodków, w których uzyskiwano dane do porównywanych badań [25,26]. Porównywane grupy cechowały się znaczną heterogennością pacjentów. W związku z tym badacze zaznaczali, że porównywanie technik SB i KH było utrudnione, ze względu na ograniczenie możliwości uogólnienia przedstawianych rezultatów [19,27,30]. Dochodzono do wniosku, że pomimo dobrych wyników leczenia laparoskopowego, dobór metody nie ma długofalowego wpływu na prewencje rozwoju bądź nawrotu PSH [24]. Brakuje jednak danych odnośnie długofalowego wpływu doboru techniki leczenia operacyjnego PSH, a częstością nawrotów PSH, co wymaga prowadzenia dalszych badań [19,24,26,28].

REFERENCJE

1. Babakhanlou R, Larkin K, Hita AG, Stroh J, Yeung SC. Stoma-related complications and emergencies. *Int J Emerg Med*. 2022 May 9;15(1):17. doi: 10.1186/s12245-022-00421-9. PMID: 35534817; PMCID: PMC9082897.
2. Tonolini M. A closer look at the stoma: multimodal imaging of patients with ileostomies and colostomies. *Insights Imaging*. 2019 Mar 29;10(1):41. doi: 10.1186/s13244-019-0722-x. PMID: 30927144; PMCID: PMC6441068.
3. Goodman W, Downing A, Allsop M, Munro J, Taylor C, Hubbard G, Beeken RJ. Quality of life profiles and their association with clinical and demographic characteristics and physical activity in people with a stoma: a latent profile analysis. *Qual Life Res*. 2022 Aug;31(8):2435-2444. doi: 10.1007/s11136-022-03102-5. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35217962; PMCID: PMC9250477.
4. Sean T. Martin, Jon D. Vogel, *Intestinal Stomas: Indications, Management, and Complications*, *Advances in Surgery*, Volume 46, Issue 1, 2012, Pages 19-49, ISSN 0065-3411, ISBN 9780323088725, <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2012.04.005>.

5. Martín-Gil B, Rivas-González N, Santos-Boya T, López M, Jiménez JM, Redondo-Pérez N, Del Río-García I, Berdón-Berdón M, Fernández-Castro M. Changes in the quality of life of adults with an ostomy during the first year after surgery as part of the Best Practice Spotlight Organisation® Programme. *Int Wound J*. 2024 Mar;21(3):e14456. doi: 10.1111/iwj.14456. Epub 2023 Nov 14. PMID: 37963817; PMCID: PMC10898385.
6. Golicki D, Styczen P, Szczepkowski M. Quality of life in stoma patients in Poland: multicentre cross-sectional study using WHOQOL-BREF questionnaire. *Przegl Epidemiol*. 2013;67(3):491-6, 589-93. English, Polish. PMID: 24340567.
7. Manole TE, Daniel I, Alexandra B, Dan PN, Andronic O. Risk Factors for the Development of Parastomal Hernia: A Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci*. 2023;11(3):187-192. doi:10.4103/sjmms.sjmms_235_22
8. Styliński R, Alzubedi A, Rudzki S. Parastomal hernia - current knowledge and treatment. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2018;13(1):1-8. doi:10.5114/wiitm.2018.72685
9. Kritharides N, Papaconstantinou D, Kykalos S, et al. Laparoscopic parastomal hernia repair: keyhole, Sugarbaker, sandwich, or hybrid technique with 3D mesh? An updated systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):448. Published 2023 Nov 29. doi:10.1007/s00423-023-03177-9
10. Holihan JL, Liang MK. Parastomal hernia. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/parastomal-hernia>. Data dostępu 01.03.2025.
11. Parini, D., Bondurri, A., Ferrara, F. et al. Surgical management of ostomy complications: a MISSTO–WSES mapping review. *World J Emerg Surg* 18, 48 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13017-023-00516-5>
12. Kritharides N, Papaconstantinou D, Kykalos S, Machairas N, Schizas D, Nikiteas NI, Dimitroulis D. Laparoscopic parastomal hernia repair: keyhole, Sugarbaker, sandwich, or hybrid technique with 3D mesh? An updated systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Nov 29;408(1):448. doi: 10.1007/s00423-023-03177-9. PMID: 38017096; PMCID: PMC10684625.

13. Ambe PC, Kurz NR, Nitschke C, Odeh SF, Möslin G, Zirngibl H. Intestinal Ostomy. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Mar 16;115(11):182-187. doi: 10.3238/arztebl.2018.0182. PMID: 29607805; PMCID: PMC5913578.
14. Ayik C, Özden D, Cenan D. Ostomy Complications, Risk Factors, and Applied Nursing Care: A Retrospective, Descriptive Study. *Wound Manag Prev.* 2020 Sep;66(9):20-30. PMID: 32903201.
15. D'Ambrosio F, Pappalardo C, Scardigno A, Maida A, Ricciardi R, Calabrò GE. Peristomal Skin Complications in Ileostomy and Colostomy Patients: What We Need to Know from a Public Health Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;20(1):79. Published 2022 Dec 21. doi:10.3390/ijerph20010079
16. Aquina CT, Iannuzzi JC, Probst CP, Kelly KN, Noyes K, Fleming FJ, Monson JR. Parastomal hernia: a growing problem with new solutions. *Dig Surg.* 2014;31(4-5):366-76. doi: 10.1159/000369279. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25531238.
17. Bhardwaj P, Huayllani MT, Olson MA, Janis JE. Year-Over-Year Ventral Hernia Recurrence Rates and Risk Factors. *JAMA Surg.* 2024 Jun 1;159(6):651-658. doi: 10.1001/jamasurg.2024.0233. PMID: 38536183; PMCID: PMC10974689.
18. Holihan JL, Liang MK. Prophylactic mesh for ventral incisional hernia prevention. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/prophylactic-mesh-for-ventral-incisional-hernia-prevention>. Data dostęp 01.03.2025.
19. Fleming AM, Phillips AL, Drake JA, Gross MG, Yakoub D, Monroe J, Hinkle NM, Shibata D, Wood EH. Sugarbaker Versus Keyhole Repair for Parastomal Hernia: a Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *J Gastrointest Surg.* 2023 Mar;27(3):573-584. doi: 10.1007/s11605-022-05412-y. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36469282.
20. Rendell VR, Pauli EM. Parastomal Hernia Repair. *Surg Clin North Am.* 2023 Oct;103(5):993-1010. doi: 10.1016/j.suc.2023.04.008. Epub 2023 May 12. PMID: 37709401.

21. Kroese, L.F., Lambrichts, D.P.V., Jeekel, J., Kleinrensink, G.J., Menon, A.G., de Graaf, E.J.R., Bemelman, W.A. and Lange, J.F. (2018), Non-operative treatment as a strategy for patients with parastomal hernia: a multicentre, retrospective cohort study. *Colorectal Dis*, 20: 545-551. <https://doi.org/10.1111/codi.13962>
22. B. Poussot, G. Sauvinet, B. Romain, Hybrid Sugarbaker technique for parastomal hernia repair (with video), *Journal of Visceral Surgery*, Volume 159, Issue 5, 2022, Pages 433-435, ISSN 1878-7886, <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2022.05.006>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878788622000728>)
23. Roussel E, Dupuis H, Grosjean J, Cornu JN, Khalil H. Initial and recurrent management of parastomal hernia after cystectomy and ileal conduit urinary diversion: a 10 year single-center experience. *Hernia*. 2024 Dec 30;29(1):57. doi: 10.1007/s10029-024-03207-5. PMID: 39738628
24. López-Cano M, Adell-Trapé M, Verdaguer-Tremolosa M, Rodrigues-Gonçalves V, Badia-Closa J, Serra-Aracil X. Parastomal hernia prevention with permanent mesh in end colostomy: failure with late follow-up of cohorts in three randomized trials. *Hernia*. 2023 Jun;27(3):657-664. doi: 10.1007/s10029-023-02781-4. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36966221; PMCID: PMC10220116.
25. Mäkräinen-Uhlbäck E, Vironen J, Falenius V, Nordström P, Välikoski A, Kössi J, Kechagias A, Kalliala M, Mattila A, Rantanen T, Scheinin T, Ohtonen P, Rautio T. Parastomal Hernia: A Retrospective Nationwide Cohort Study Comparing Different Techniques with Long-Term Follow-Up. *World J Surg*. 2021 Jun;45(6):1742-1749. doi: 10.1007/s00268-021-05990-z. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33560501; PMCID: PMC8093171.
26. Open retromuscular keyhole compared with Sugarbaker mesh for parastomal hernia repair: Early results of a randomized clinical trial Maskal, Sara M. et al. *Surgery*, Volume 175, Issue 3, 813 - 821
27. Kritharides, N., Papaconstantinou, D., Kykalos, S. et al. Laparoscopic parastomal hernia repair: keyhole, Sugarbaker, sandwich, or hybrid technique with 3D mesh? An updated systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 408, 448 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00423-023-03177-9>

28. DeAsis FJ, Lapin B, Gitelis ME, Ujiki MB. Current state of laparoscopic parastomal hernia repair: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 28;21(28):8670-7. doi: 10.3748/wjg.v21.i28.8670. PMID: 26229409; PMCID: PMC4515848.
29. Sarno G, Iacone B, Tedesco A, Gargiulo A, Ranieri A, Giordano A, Tramontano S, Bracale U. End-colostomy parastomal hernia repair: a systematic review on laparoscopic and robotic approaches. *Hernia*. 2024 Jun;28(3):723-743. doi: 10.1007/s10029-024-03026-8. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38625435; PMCID: PMC11249463.
30. Bel N, Blanc PY, Moszkowicz D, Kim B, Deballon PO, Berrada D, Liu D, Romain B, Ophélie D, Renard Y, Passot G; SFCP-CH. Surgical management of parastomal hernia following radical cystectomy and ileal conduit: A french multi-institutional experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Aug 29;408(1):344. doi: 10.1007/s00423-023-03062-5. PMID: 37642752.

ROLA BMP9 W EKSPERYMENTALNEJ REGENERACJI STAWÓW MAZIOWYCH

Maja Dreger¹, Marcin Rojek²

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

Abstrakt: Ograniczony potencjał regeneracyjny chrząstki szklistej stanowi jedną z głównych barier w skutecznym leczeniu i profilaktyce zmian zwyrodnieniowych stawów maziowych. Obecnie dostępne terapie mają charakter głównie objawowy i nie pozwalają na trwałą odbudowę uszkodzonej tkanki, co sprawia, że choroba zwyrodnieniowa stawów (artroza) pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności ruchowej. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie aktualnych danych na temat możliwości wykorzystania białka morfogenetycznego kości 9 (BMP9) w regeneracji chrząstki szklistej w modelach przedklinicznych. Na podstawie analizy wybranych prac badawczych omówiono wpływ BMP9 na dwie populacje komórkowe: fibroblasty oraz mezenchymalne komórki macierzyste pochodzenia tłuszczowego (ADMSCs). W mysim modelu amputacyjnym wykazano, że pod wpływem BMP9 niektóre fibroblasty obecne w ranie ulegają reprogramowaniu do stanu zbliżonego do progenitorów chondrocytów, co prowadzi do tworzenia tkanki o właściwościach przypominających chrząstkę szklistą. W warunkach *in vitro* zaobserwowano, że nadekspresja BMP9 w ADMSCs zwiększa ekspresję kluczowych markerów chondrogenyzy, takich jak kolagen typu II i agrekan. Analogiczny efekt wykazano również *in vivo* - u myszy z przewlekłym zapaleniem stawu kolanowego. Wewnątrzstawowe podanie ADMSCs z nadekspresją BMP9 w tym modelu skutkowało odbudową chrząstki poprzez aktywację szlaku sygnałowego Notch1/Jagged1, co wskazuje na potencjalny mechanizm działania regeneracyjnego tego białka. Zastosowanie BMP9 może w przyszłości stanowić obiecującą strategię w inżynierii tkankowej chrząstki i terapii regeneracyjnej stawów, szczególnie w kontekście terapii komórkowych. Wyniki badań przedklinicznych sugerują, że BMP9 może odgrywać istotną rolę w reaktywacji endogennych szlaków regeneracyjnych, które – według analiz filogenetycznych – mogły u ssaków ulec ewolucyjnej supresji oraz epigenetycznemu wyciszeniu.

Słowa kluczowe: BMP9, choroba zwyrodnieniowa stawów, mezenchymalne komórki macierzyste, modele przedkliniczne, regeneracja chrząstki

Abstract: The limited regenerative potential of articular hyaline cartilage remains one of the main barriers to the effective treatment and prevention of degenerative changes in synovial joints. Currently available therapies are predominantly symptomatic and do not allow permanent restoration of damaged tissue, making osteoarthritis one of the leading causes of motor disability. The aim of this chapter is to present current data on the potential use of bone morphogenetic protein 9 (BMP9) for the regeneration of hyaline cartilage in preclinical models. Based on an analysis of selected studies, the effects of BMP9 on two cell populations—fibroblasts and adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs)—are discussed. In a murine amputation model, BMP9 was shown to induce the reprogramming of certain wound fibroblasts toward a state resembling chondrocyte progenitors, leading to the formation of tissue with properties similar to hyaline cartilage. Under in vitro conditions, BMP9 overexpression in ADMSCs increased the expression of key chondrogenic markers, such as type II collagen and aggrecan. A similar effect was also demonstrated in vivo in mice with chronic knee joint inflammation. In this model, intra-articular administration of BMP9-overexpressing ADMSCs resulted in cartilage restoration via activation of the Notch1/Jagged1 signaling pathway, indicating a potential mechanism underlying the regenerative activity of this protein. The use of BMP9 may represent a promising future strategy in cartilage tissue engineering and regenerative joint therapy, particularly in the context of cell-based treatments. Preclinical findings suggest that BMP9 may play a key role in reactivating endogenous regenerative pathways, which—according to phylogenetic analyses—may have undergone evolutionary suppression and epigenetic silencing in mammals.

Keywords: BMP9, cartilage regeneration, mesenchymal stem cells, osteoarthritis, preclinical models

CHARAKTERYSTYKA CHOROÓB ZWYRODNINIOWYCH STAWÓW

Choroba zwyrodnieniowa stawów (OA, ang. *osteoarthritis*) jest jedną z najczęstszych przyczyn bólu i niepełnosprawności na świecie, szczególnie w populacji osób starszych, choć może również dotyczyć osób młodszych, głównie w wyniku predyspozycji genetycznych, nadwagi lub niezdrowego stylu życia [1,2,3]. W analizie Global Burden of Disease oszacowano, że w 2020 roku z OA żyło około 595 milionów osób, co odpowiada około 7,6% populacji światowej [4]. OA ma charakter choroby całego stawu, a obraz patofizjologiczny obejmuje komponent zapalny z udziałem cytokin oraz sieci sygnałowej nasilającej degradację macierzy [1,5]. Pomimo znacznego postępu, mechanizmy inicjacji i progresji OA pozostają nie w pełni wyjaśnione i są heterogenne, co utrudnia opracowanie terapii przyczynowych [6]. Postępujące zmiany dotyczą chrząstki stawowej, błony maziowej, warstwy podchrzęstnej kości, torebki stawowej i więzadeł, co podkreśla wieloskładnikowy charakter choroby. Chrząstka stawowa jest tkanką pozbawioną naczyń krwionośnych, naczyń limfatycznych i unerwienia, co odróżnia ją od większości innych tkanek i wpływa na jej reakcję na uszkodzenie [1,7,8]. Jej odżywianie odbywa się jedynie poprzez dyfuzję tlenu i składników odżywczych z mazi stawowej oraz naczyń krwionośnych podchrzęstnej warstwy kości [9].

Ta specyficzna organizacja sprawia, że potencjał samonaprawy chrząstki jest ograniczony, a samoistna regeneracja po urazie jest zazwyczaj niewystarczająca [1,10,11]. Obecnie nie dysponujemy zatwierdzonymi lekami modyfikującymi przebieg OA (DMOADs, ang. *disease-modifying osteoarthritis drug*), a stosowane postępowanie – farmakologiczne i nefarmakologiczne – koncentruje się przede wszystkim na kontroli bólu i spowalnianiu progresji choroby [12]. W konsekwencji rośnie zainteresowanie strategią medycyny regeneracyjnej, obejmującą komórki, czynniki biologiczne, inżynierię tkanek i podejścia genowe ukierunkowane na rzeczywistą odbudowę chrząstki [13].

BMP9 W KONTEKŚCIE TERAPII CHORÓB ZWYRODNIENIOWYCH STAWÓW

Jednym z najbardziej obiecujących kierunków jest badanie roli białka morfogenetycznego kości 9 (BMP9), znane również jako czynnik różnicowania wzrostu 2 (GDF-2, ang. *growth differentiation factor 2*), którego potencjał w regeneracji chrząstki szklistej jest przedmiotem intensywnych badań przedklinicznych. Białka morfogenetyczne kości to białka należące do rodziny czynników transformujących wzrost β (TGF- β , ang. *transforming growth factor- β*). Są one znane głównie ze swoich zdolności do inicjowania procesu formowania się kości oraz chrząstki. Do tej pory odkryto 20 białek BMP, z czego 15 występuje endogennie wśród ludzi [1]. Białko BMP9 pierwotnie zyskało uwagę głównie jako silny induktor osteogenezy oraz angiogenezy, ale w ostatnich latach wykazano, że BMP9 wykazuje także silne właściwości chondrogenne, między innymi w odniesieniu do mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzenia tłuszczowego (ADMSCs), a także niektórych populacji fibroblastów [1,14,15,16]. Na ich przykładzie wykazano, że BMP9 istotnie podnosi ekspresję wielu genów chondrogeny [1,11,16]. Rozwój biologicznych strategii leczenia OA, takich jak zastosowanie BMP9, może w przyszłości przyczynić się do przełomu w terapii chorób degeneracyjnych stawów – poprzez rzeczywistą regenerację chrząstki szklistej, a nie jedynie łagodzenie objawów choroby.

BMP9 JAKO ŁĄCZNIK POMIĘDZY BIOLOGIĄ A MEDYCYNĄ REGENERACYJNĄ

W ostatnich latach zainteresowanie białkiem morfogenetycznym kości 9 (BMP9) wyraźnie wzrosło, szczególnie w kontekście jego potencjału w regeneracji

tkanek o ograniczonej zdolności naprawczej. Badania przedkliniczne wykazały, że BMP9 posiada silne właściwości chondrogenne – indukuje różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych w kierunku chondrocytów oraz zwiększa ekspresję charakterystycznych dla chrząstki markerów, takich jak kolagen typu II i agrekan. Ponadto BMP9 stymuluje regenerację chrząstki stawowej w modelach zwierzęcych, co sugeruje jego potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób zwyrodnieniowych stawów [1,11,16].

Reprogramowanie komórek progenitorowych w ranach amputacyjnych

W 2022 roku opublikowano badanie wykazujące, że BMP9 może reprogramować mezenchymalne komórki progenitorowe obecne w ranach amputacyjnych i kierować ich różnicowaniem w stronę chondrocytów [11]. W eksperymencie wykorzystano trzy szczepy myszy: zróżnicowane genetycznie myszy CD1, myszy transgeniczne wyrażające białko fluorescencyjne EGFP oraz myszy immunodeficytarne SCID/NOD. Noworodki w trzecim dniu po urodzeniu poddano amputacji palca tylnej kończyny na wysokości drugiego elementu paliczkowego (P2) [11,17,18]. Amputacje na tym poziomie normalnie nie ulegają regeneracji, a całkowite zamknięcie rany następuje w ciągu czterech dni [11,18].

Przygotowanie komórek i modeli przeszczepu

Po czterech dniach od amputacji pobrano komórki rany od myszy CD1 i poddano je hodowli. Utworzono również linię komórkową fibroblastów EGFP pochodzącą z komórek rany izolowanych z paliczka trzech dorosłych myszy EGFP. Myszy SCID/NOD pełniły rolę biorcy wyhodowanej tkanki. U tych zwierząt chirurgicznie usunięto chrząstkę stawową oraz podchrzęstną warstwę kości aż do szpiku pierwszego elementu paliczka (P1), tworząc ubytek o średnicy około 0,5 mm. Model ten miał za zadanie odzwierciedlać ostre zapalenie stawu [11].

Ocena przeszczepu tkankowego

Powodzenie przeszczepu oceniano po 28 i 90 dniach za pomocą analiz histologicznych i immunohistochemicznych. Oceniano żywotność tkanki, jej fenotyp oraz integrację z tkankami gospodarza. Tkanki kontrolne, hodowane bez BMP9, nie uległy różnicowaniu w chondrocyty, wypełniając jedynie ubytek macierzą

pozbawioną komórek. Natomiast wszystkie próbki poddane działaniu BMP9 przetrwały i zachowały cechy tkanki chrzęstnej szklistej, choć nie różnicowały się w pełni dojrzałą chrząstką stawową. Przeszczepy te ściśle integrowały się z kością gospodarza, jednak nie przylegały do pozostałej chrząstki stawowej, pozostawiając w tych miejscach szczeliny [11].

Wpływ BMP9 na komórki mezenchymalne

Analiza izolowanych komórek mezenchymalnych z ran amputacyjnych wykazała, że po 21 dniach hodowli próbki traktowane BMP9 wykazywały znacznie wyższą ekspresję genów związanych z formowaniem chrząstki szklistej i stawowej w porównaniu do próbek kontrolnych. Nie stwierdzono natomiast istotnych zmian w ekspresji genów chrząstki hipertroficzej. Wyniki te sugerują, że w ranach amputacyjnych obecne są komórki chondroprogenitorowe reagujące na BMP9 [11].

Analiza transkryptomu i identyfikacja komórek docelowych

Aby określić populacje komórek reagujące na BMP9, przeprowadzono analizę transkryptomu na poziomie pojedynczych komórek (scRNA-seq). Dane wskazały, że dominującym typem komórek były fibroblasty, co sugeruje, że stanowią one główne źródło progenitorów zdolnych do odbudowy chrząstki stawowej. Porównanie fibroblastów noworodkowych i dorosłych ujawniło istotne różnice w profilu ekspresji genów markerowych. W populacji noworodkowej 68,7% komórek jednocześnie wykazywało ekspresję genów *Cxcl12*, *Pdgfra* i *Ly6c1*, podczas gdy w grupie dorosłych odsetek ten wynosił 18,9%, co może wskazywać na większy potencjał regeneracyjny fibroblastów noworodkowych. Obie populacje reagowały chondrogenie na BMP9 *in vivo*, potwierdzając zdolność tego czynnika do pobudzania procesów naprawczych w fibroblastach uczestniczących w gojeniu ubytków po amputacji [11,17].

ROLA MEZENCHYMALNYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH I MODULACJI SZLAKU NOTCH W CHONDROGENNYM DZIAŁANIU BMP9

Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) wywodzą się z mezodermy i charakteryzują się zdolnością do różnicowania w różne typy komórek [19].

W zależności od warunków stymulacji mogą przekształcać się m.in. w osteoblasty, chondroblasty czy adipocyty [20,21,22]. Znalazły one szerokie zastosowanie w inżynierii tkankowej oraz medycynie regeneracyjnej [23,24]. Jak wykazano we wcześniejszych badaniach, dostawowe podanie MSC może wspomagać regenerację ubytków chrząstki u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów [25]. Mezenchymalne komórki macierzyste pozyskiwane z tkanki tłuszczowej są coraz częściej postrzegane jako obiecująca alternatywa dla komórek pochodzących ze szpiku kostnego (BMMSCs). Wynika to z kilku czynników: łatwiejszej dostępności i większej podaży materiału, braku problemów etycznych typowych dla komórek embrionalnych oraz uniknięcia trudności związanych z pobieraniem BMMSCs. Kluczowym elementem skutecznej terapii ubytków chrząstki w OA jest zdolność MSC do różnicowania się w chondrocyty stawowe, co stanowi podstawę procesów regeneracyjnych w obrębie chrząstki. W 2018 roku chiński zespół naukowców przeprowadził badanie mające na celu określenie roli białka BMP9 w chondrogeennym różnicowaniu się ADMSCs. W badaniach wykorzystano modele mysie, w których porównano różne strategie terapeutyczne z użyciem mezenchymalnych komórek macierzystych (ADMSCs), ich wariantu z nadekspresją BMP9 oraz dodatkową modulację szlaku Notch. Analizy *in vitro* wykazały, że ADMSCs poddane indukcji chondrogennej zwiększały ekspresję markerów chrząstki, takich jak kolagen typu II i agrekan, a nadekspresja BMP9 dodatkowo potęgowała ten efekt. Co ciekawe, gdy w mysim modelu OA oprócz ADMSCs z nadekspresją BMP9 dodano także inhibitor szlaku sygnałowego Notch, efektywność regeneracji chrząstki uległa osłabieniu. Wyniki eksperymentu sugerują więc, że szlak Notch1/Jagged1 może być jednym z mechanizmów regeneracyjnego działania białka BMP9 [1].

PODSUMOWANIE

Regeneracja chrząstki szklistej pozostaje jednym z największych wyzwań w leczeniu chorób zwyrodnieniowych stawów (OA), ze względu na jej ograniczony potencjał naprawczy, brak unaczynienia i unerwienia oraz specyficzną organizację macierzy pozakomórkowej. Obecne strategie terapeutyczne mają charakter przede wszystkim objawowy, a brak zatwierdzonych leków modyfikujących przebieg choroby (DMOADs) motywuje poszukiwanie innowacyjnych rozwiązań w zakresie medycyny regeneracyjnej. Analiza badań przedklinicznych wskazuje, że BMP9 jest obiecującym czynnikiem w regeneracji chrząstki szklistej. Wykazano jego zdolność do indukcji chondrogeny zarówno w mezenchymalnych

komórkach macierzystych pochodzenia tłuszczowego (ADMSCs), jak i w określonych populacjach fibroblastów. W modelach *in vitro* nadekspresja BMP9 w ADMSCs prowadziła do zwiększenia ekspresji markerów chrząstki, takich jak kolagen typu II i agrekan, bez indukcji markerów hipertroficzných, co sugeruje kierunkowe różnicowanie w komórki chrzęstne o fenotypie zbliżonym do chrząstki szklistej. Wyniki te zostały potwierdzone w modelach *in vivo*, gdzie podanie ADMSCs z nadekspresją BMP9 prowadziło do częściowej odbudowy chrząstki w stawach z przewlekłym zapaleniem, z aktywacją szlaku Notch1/Jagged1 jako potencjalnego mechanizmu regeneracyjnego. Interesującym aspektem jest zdolność BMP9 do reprogramowania fibroblastów obecnych w ranach amputacyjnych w kierunku progenitorów chondrocytów. Badania scRNA-seq wykazały, że populacja fibroblastów noworodkowych charakteryzuje się większym potencjałem regeneracyjnym niż fibroblasty dorosłe, co może mieć znaczenie w kontekście terapii u osób dorosłych, gdzie endogenne szlaki regeneracyjne są ograniczone. Ponadto obserwacje wskazują, że BMP9 może reaktywować ewolucyjnie uśpione szlaki naprawcze chrząstki, co sugeruje jego potencjał w stymulacji endogennych mechanizmów regeneracyjnych. Zastosowanie BMP9 w połączeniu z komórkami macierzystymi może stanowić podstawę nowoczesnych strategii inżynierii tkankowej stawów, oferując realną alternatywę dla terapii objawowych. Niemniej jednak, mimo obiecujących wyników przedklinicznych, istotne wyzwania pozostają. Należą do nich m.in. pełna integracja przeszczepionej tkanki z istniejącą chrząstką stawową, kontrola kierunku różnicowania komórek oraz ocena bezpieczeństwa i skuteczności w modelach dużych zwierząt jak i u ludzi. Szczególnie istotne jest zrozumienie modulacji szlaków sygnałowych, takich jak Notch, w kontekście długotrwałej homeostazy chrząstki i potencjalnego ryzyka nadmiernej proliferacji lub hipertrofii komórek chrzęstnych. Podsumowując, dostępne dane przedkliniczne sugerują, że BMP9 może odegrać kluczową rolę w przyszłych terapiach regeneracyjnych OA poprzez stymulację endogennych mechanizmów chondrogenyzy i wspomaganie integracji komórek progenitorowych. W dalszych badaniach konieczne jest określenie optymalnych parametrów podania BMP9, wyboru populacji komórkowej oraz mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za kontrolowaną regenerację chrząstki. Perspektywy te wskazują na możliwość stworzenia terapii celowanej, zdolnej nie tylko do łagodzenia objawów, ale rzeczywistej odbudowy struktury i funkcji stawów, co stanowiłoby istotny przełom w leczeniu chorób zwyrodnieniowych.

REFERENCJE

1. Liu X, Du M, Wang Y, Liu S, Liu X. BMP9 overexpressing adipose-derived mesenchymal stem cells promote cartilage repair in osteoarthritis-affected knee joint via the Notch1/Jagged1 signaling pathway. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4623-4631. doi:10.3892/etm.2018.6754
2. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393(10182):1745-1759. doi:10.1016/S0140-6736(19)30417-9
3. Ho J, Mak CCH, Sharma V, To K, Khan W. Mendelian randomization studies of lifestyle-related risk factors for osteoarthritis: A PRISMA review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11906. doi:10.3390/ijms231911906
4. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(9):e508-e522. doi:10.1016/S2665-9913(23)00163-7
5. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9208. doi:10.3390/ijms22179208
6. Tang S, Zhang C, Oo WM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):10. doi:10.1038/s41572-025-00594-6
7. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health.* 2009;1(6):461-468. doi:10.1177/1941738109350438
8. Medvedeva EV, Grebenik EA, Gornostaeva SN, et al. Repair of damaged articular cartilage: Current approaches and future directions. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2366. doi:10.3390/ijms19082366
9. Wang Y, Wei L, Zeng L, He D, Wei X. Nutrition and degeneration of articular cartilage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21(8):1751-1762. doi:10.1007/s00167-012-1977-7
10. Muthu S, Korpershoek JV, Novais EJ, Tawy GF, Hollander AP, Martin I. Failure of cartilage regeneration: emerging hypotheses and related therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(7):403-416. doi:10.1038/s41584-023-00979-5

11. Yu L, Lin YL, Yan M, et al. Hyaline cartilage differentiation of fibroblasts in regeneration and regenerative medicine. *Development*. 2022;149(2). doi:10.1242/dev.200249
12. Yao Q, Wu X, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):56. doi:10.1038/s41392-023-01330-w
13. Im GI, Henrotin Y. Regenerative medicine for early osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X231194813. doi:10.1177/1759720X231194813
14. Zhang H, Dang Z, Wang X, Wang C, Zhang H, Zhang Y. BMP9 enhances osteogenic differentiation in rheumatoid arthritis: a potential therapeutic approach. *J Transl Med*. 2025;23(1):241. doi:10.1186/s12967-025-06309-5
15. Du C, Cheng Q, Zhao P, et al. LncRNA H19 mediates BMP9-induced angiogenesis in mesenchymal stem cells by promoting the p53-Notch1 angiogenic signaling axis. *Genes Dis*. 2023;10(3):1040-1054. doi:10.1016/j.gendis.2022.04.013
16. Morgan BJ, Bauza-Mayol G, Gardner OFW, et al. Bone morphogenetic protein-9 is a potent chondrogenic and morphogenic factor for articular cartilage chondroprogenitors. *Stem Cells Dev*. 2020;29(14):882-894. doi:10.1089/scd.2019.0209
17. Yu L, Dawson LA, Yan M, et al. BMP9 stimulates joint regeneration at digit amputation wounds in mice. *Nat Commun*. 2019;10(1):424. doi:10.1038/s41467-018-08278-4
18. Yu L, Han M, Yan M, Lee J, Muneoka K. BMP2 induces segment-specific skeletal regeneration from digit and limb amputations by establishing a new endochondral ossification center. *Dev Biol*. 2012;372(2):263-273. doi:10.1016/j.ydbio.2012.09.021
19. Komaki M, Iwasaki K, Morita I. Bone and Stem Cells. Mesenchymal stem cells and bone regeneration. *Clin Calcium*. 2014;24(4):565-573. doi:CliCa1404565573
20. Endo I, Mastumoto T. Bone and Stem Cells. Regulatory mechanism of mesenchymal stem cell differentiation to osteoblasts. *Clin Calcium*. 2014;24(4):555-564. doi:CliCa1404555564

21. Nishimura R, Nakamura E, Kida J, Yagi H, Hata K. Bone and stem cells. Regulation of chondrocyte differentiation from mesenchymal stem cells. *Clin Calcium*. 2014;24(4):509-516. doi: clca1404509516. PMID: 24681496.
22. Hamam D, Ali D, Vishnubalaji R, et al. microRNA-320/RUNX2 axis regulates adipocytic differentiation of human mesenchymal (skeletal) stem cells. *Cell Death Dis*. 2014;5(10):e1499. doi:10.1038/cddis.2014.462
23. Sanz AR, Carrión FS, Chaparro AP. Mesenchymal stem cells from the oral cavity and their potential value in tissue engineering. *Periodontol 2000*. 2015;67(1):251-267. doi:10.1111/prd.12070
24. Park JS, Suryaprakash S, Lao YH, Leong KW. Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery. *Methods*. 2015;84:3-16. doi:10.1016/j.ymeth.2015.03.002
25. Wang Y, Yuan M, Guo QY, Lu SB, Peng J. Mesenchymal stem cells for treating articular cartilage defects and osteoarthritis. *Cell Transplant*. 2015;24(9):1661-1678. doi:10.3727/096368914X683485

ROBOTYKA W CHIRURGII ORTOPEDYCZNEJ: JAK SYSTEMY MAKO I ROSA ZWIĘKSZAJĄ PRECYZJĘ I POPRAWIAJĄ WYNIKI LECZENIA PACJENTÓW

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

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

Abstrakt: Robotyka jest jednym z najdynamiczniej rozwijających się obszarów medycyny, a jej zastosowanie w chirurgii ortopedycznej zrewolucjonizowało procedury operacyjne, oferując zwiększoną precyzję, bezpieczeństwo oraz szybszy powrót do zdrowia pacjentów. Celem artykułu jest przedstawienie systemów robotycznych MAKO i ROSA, które stały się liderami w obszarze robotyki ortopedycznej, szczególnie w endoprotezoplastyce stawu biodrowego i kolanowego oraz chirurgii kręgosłupa. W artykule omówiono historię rozwoju robotyki w ortopedii, począwszy od pierwszego robota ROBODOC, aż po współczesne systemy półautonomiczne. Systemy te poprawiają wyniki leczenia pacjentów, redukując liczbę powikłań oraz przyspieszając rekonwalescencję. Pomimo początkowych kosztów związanych z zakupem i wdrożeniem tych technologii, ich dalszy rozwój oraz zwiększenie dostępności stwarzają możliwości dla szerszego zastosowania robotyki w rutynowych procedurach chirurgicznych, co może przyczynić się do poprawy jakości opieki ortopedycznej na całym świecie.

Słowa kluczowe: robotyka, chirurgia ortopedyczna, MAKO, ROSA, artroplastyka

Abstract: Robotics is one of the most dynamically developing areas of medicine, and its application in orthopedic surgery has revolutionized surgical procedures by offering increased precision, safety, and faster recovery for patients. The aim of this article is to present the robotic systems MAKO and ROSA, which have become leaders in the field of orthopedic robotics, particularly in hip and knee arthroplasty and spine surgery. The article discusses the history of the development of robotics in orthopedics, starting with the first robot, ROBODOC, up to modern semi-autonomous systems like MAKO and ROSA. These systems improve patient outcomes by reducing complications and speeding up recovery. Despite the initial costs associated with the purchase and implementation of these technologies, their further development and increased accessibility create opportunities for wider use of robotics in routine surgical procedures, which may contribute to improving the quality of orthopedic care worldwide.

Keywords: robotics, orthopedic surgery, MAKO, ROSA, arthroplasty

WSTĘP

Robotyka w medycynie jest jednym z najszybciej rozwijających się obszarów technologicznych, rewolucjonizującym sposób przeprowadzania procedur medycznych oraz rozszerzającym wachlarz możliwości i podejście lekarzy. Karel Čapek, czeski dramaturg, w swojej sztuce „Rossumovi Univerzální Roboti” (pol. Uniwersalne Roboty Rossuma) po raz pierwszy użył terminu „robot”, który – zgodnie z sugestią jego brata, malarza Josefa – pochodzi od czeskiego słowa *robota*, oznaczającego przymusową pracę lub działalność. Z czasem termin ten zaczął być utożsamiany z mechaniczną, powtarzalną pracą wykonywaną przez maszyny, początkowo na początku bez elementów sztucznej inteligencji [1].

Tradycyjne techniki operacyjne, pomimo swojej skuteczności i szczegółowo opracowanych protokołów, nadal wiążą się z ryzykiem powikłań oraz błędów ludzkich. Postęp technologiczny doprowadził do opracowania szeregu innowacyjnych metod, które zmniejszają urazowość zabiegów, skracają czas hospitalizacji i poprawiają ich efektywność. Ortopedia, podobnie jak inne dziedziny chirurgii dynamicznie się rozwija łącząc

precyzyjną wiedzę medyczną z nowoczesnymi rozwiązaniami technologicznymi. Techniki ortopedyczne rozwijają się szczególnie intensywnie w kontekście zastosowań takich jak głębokie uczenie, druk 3D, rzeczywistość wirtualna czy chirurgia robotyczna [2–4]. Co więcej, ortopedia była jedną z pierwszych dziedzin chirurgii, które zaczęły wdrażać systemy robotyczne do praktyki klinicznej, a ich wykorzystanie stale rośnie, przynosząc obiecujące rezultaty [5].

Wzrost liczby zastosowań robotyki w ortopedii przekłada się również na znaczne zwiększenie ilości publikacji naukowych. Liczba prac wyszukiwanych pod hasłem „robotic orthopedic surgery” w bazie PubMed wzrosła z 31 w 2015 roku do 339 w roku 2024, wykazując stałą tendencję wzrostową na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat. Główne obszary zastosowań obejmują endoprotezoplastykę stawu biodrowego i kolanowego oraz chirurgię kręgosłupa [6, 7]. Zastosowanie robotów w tych procedurach pozwala wykorzystać ich potencjał w zakresie powtarzalności, precyzji oraz zwiększenia bezpieczeństwa zabiegów.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie roli systemów MAKO i ROSA w chirurgii ortopedycznej, omówienie ich zalet oraz wpływu na precyzję zabiegów operacyjnych i wyniki leczenia pacjentów, a także analiza ich ograniczeń – co pozwoli wskazać potencjalne kierunki dalszego rozwoju robotyki w ortopedii.

HISTORIA I ROZWÓJ ROBOTYKI W ORTOPEDII

Rewolucja w zastosowaniu robotów w ortopedii rozpoczęła się w 1988 roku, gdy wprowadzono system ROBODOC – pierwszego robota zatwierdzonego przez FDA (Food and Drug Administration, pol. Agencja Żywności i Leków) do endoprotezoplastyki stawu biodrowego [8]. Wydarzenie to stanowiło początek przełomu w zakresie chirurgicznej precyzji i automatyzacji. Producent – firma Integrated Surgical Systems zakończyła działalność w 2005 roku. W kolejnych dekadach rozwój technologii doprowadził do powstania coraz bardziej zaawansowanych systemów robotycznych, które miały na celu przezwycięzenie ograniczeń manualnej pracy chirurga – takich jak niedostateczna precyzja, brak powtarzalności oraz ryzyko błędu ludzkiego podczas zabiegu [9].

W 1997 roku wprowadzono system CASPAR – autonomicznego robota przeznaczonego do artroplastyki kolana i biodra. Podobnie jak ROBODOC, umożliwiał on planowanie przedoperacyjne na podstawie tomografii komputerowej, precyzyjne frezowanie kości oraz dokładniejsze umiejscowienie implantów. Mimo tych zalet system CASPAR został wycofany z użycia w 2001 roku z powodu wydłużonego czasu operacji, większej utraty krwi oraz licznych powikłań pooperacyjnych [10]. W porównaniu do autonomicznych systemów robotycznych, systemy wspomagające są obecnie chętniej wykorzystywane przez chirurgów – głównie z uwagi na możliwość pełnej kontroli nad przebiegiem operacji oraz bieżącej interakcji z robotem.

Półautonomiczne systemy robotyczne, takie jak MAKO i ROSA, stanowią istotny krok naprzód w chirurgii ortopedycznej. Oba rozwiązania umożliwiają współpracę robota z chirurgiem przy jednoczesnym zachowaniu kontroli nad całą procedurą [11]. System MAKO integruje modelowanie 3D oparte na tomografii komputerowej oraz technologię haptyczną, zapewniając precyzyjne przygotowanie kości i umiejscowienie implantów. Z kolei system ROSA zwiększa dokładność dzięki zastosowaniu zaawansowanego obrazowania i nawigacji [12].

Dalsza integracja sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego poszerza możliwości systemów robotycznych, umożliwiając personalizację planów leczenia oraz poprawę wyników pooperacyjnych [13]. Badania wskazują, że chirurgia wspomagana robotyką może przynieść lepsze rezultaty w porównaniu do tradycyjnych metod operacyjnych [14].

CHARAKTERYSTYKA SYSTEMÓW ROBOTYCZNYCH

System MAKO (Stryker Corporation)

MAKO SmartRobotics™ system, zaprojektowany przez firmę Stryker, to półautonomiczny robot-asystent, który ma na celu zwiększenie precyzji operacji wymiany stawów [15]. Został zatwierdzony przez FDA do stosowania w TKA (Total Knee Arthroplasty – całkowita alloplastyka stawu kolanowego), THA (Total Hip Arthroplasty – całkowita alloplastyka stawu biodrowego) oraz UKA (Unicompartmental Knee Arthroplasty – jednoprzeczołowa alloplastyka stawu kolanowego). Jest jednym z najczęściej, choć nadal nie powszechnie stosowanych robotów ortopedycznych. W THA system wspomaga dokładne ustawienie panewki stawu biodrowego oraz przywrócenie długości kończyny [16, 17]. W TKA i UKA MAKO poprawia przygotowanie kości i dopasowanie implantu na podstawie dynamicznych, śródoperacyjnych śródoperacyjnych danych kinematycznych [18–20]. Precyzja takiego działania przekłada się na bardziej zindywidualizowane wykonanie zabiegu chirurgicznego i lepsze wyniki zabiegu.

System MAKO wykorzystuje opartą na obrazowaniu platformę z technologią haptycznego sprzężenia zwrotnego, która łączy przedoperacyjne planowanie na podstawie tomografii komputerowej z prowadzeniem w czasie rzeczywistym podczas operacji. System tworzy szczegółowe modele anatomii pacjenta w 3D, pozwalając operatorowi na zaplanowanie optymalnej pozycji implantu przed zabiegiem. Natomiast w trakcie procedury ramię robota generuje bodźce poprzez opór dotykowy oraz sygnały dźwiękowe i wizualne słuchowe jako sprzężenie zwrotne – za pośrednictwem za pośrednictwem specjalnej technologii haptycznej AccuStop™, która ogranicza ruch narzędzia do zdefiniowanej na podstawie planu przedoperacyjnego wirtualnej granicy. Dzięki temu wspomaga lekarza w zachowaniu zdrowych tkanek w okolicy resekcji kości [15].

Najważniejsze zalety wykorzystania systemu MAKO to precyzyjne ustawienie implantu, redukcja śródoperacyjnego uszkodzenia tkanek miękkich oraz zwiększona stabilność elementów protezy. Coraz większa liczba badań klinicznych potwierdza skuteczność systemu MAKO i jego bezpieczeństwo. W badaniu wieloośrodkowym wykazano, że wspomagana robotem UKA charakteryzowała się wysoką przeżywalnością implantu (wysokim odsetkiem protez niewymagających rewizji) na poziomie 97% po średnim czasie obserwacji wynoszącym 5,7 roku oraz poziomem satysfakcji pacjentów wynoszącym 91% [19]. Podobnie,

THA przeprowadzona z wykorzystaniem MAKO wykazała korzystne wyniki po okresie obserwacji wynoszącym co najmniej dwa lata, w tym lepsze ułożenie implantów i mniejsze zróżnicowanie wyników zabiegów. W grupie THA wykonanej z pomocą MAKO aż 77% implantów panewki znajdowało się w tzw. „strefie bezpieczeństwa Lewinnea”, podczas gdy w grupach pacjentów po zabiegu wykonanym konwencjonalną metodą tylko 30% i 45% implantów znalazło się w bezpiecznej strefie [21, 16]. W TKA natomiast zaobserwowano zmniejszenie bólu pooperacyjnego do 2–3 punktów w skali VAS (Visual Analog Scale), w porównaniu do 4–5 punktów w grupie tradycyjnej, poprawę zakresu ruchu stawu we wczesnym okresie po zabiegu o 10°–15° szybciej oraz wyższe wskaźniki wyników raportowanych przez pacjentów w porównaniu z tradycyjnymi technikami. Co więcej, krzywa uczenia się związana z systemem MAKO jest stosunkowo łagodna, co pozwala na uzyskiwanie spójnych wyników nawet przez mniej doświadczonych użytkowników. Chirurdzy uzyskiwali stabilne, powtarzalne wyniki po około 20–30 operacjach [18].

ROSA (Zimmer Biomet)

Platforma ROSA® (Robotic Surgical Assistant) została zaprojektowana przez firmę Zimmer Biomet, aby wspierać szeroki zakres procedur – nie tylko ortopedycznych, ale także neurologicznych. Choć często określana zbiorczą nazwą, platforma ROSA to w rzeczywistości odrębne systemy przeznaczone do konkretnych zastosowań: ROSA Knee dla TKA, ROSA Hip dla THA oraz ROSA ONE – obecnie zintegrowana platforma wspierająca zarówno operacje kręgosłupa (ROSA Spine), jak i mózgu (ROSA ONE Brain). ROSA ONE Brain wspiera minimalnie inwazyjne zabiegi neurochirurgiczne dzięki precyzyjnej, obrazowo wspomaganiej nawigacji narzędzi chirurgicznych. Ze względu na ortopedyczny charakter niniejszego artykułu, system ten nie będzie dalej szczegółowo omawiany [22]. Każdy z wymienionych systemów został zoptymalizowany pod kątem dedykowanego oprogramowania, sprzętu oraz technologii śródoperacyjnych, aby jak najlepiej odpowiadać wymaganiom konkretnego zabiegu.

System ROSA Knee może wspierać lekarza podczas TKA na dwa sposoby: opierając się na obrazowaniu lub działając bezobrazowo. Prezentuje dane śródoperacyjne w czasie rzeczywistym, wspomagając resekcję kości oraz optymalizując pozycjonowanie implantu [23]. Badania wykazały wysoką precyzję systemu w zakresie resekcji kości. ROSA Knee osiąga średnie odchylenia w kątach resekcji poniżej 1° oraz w grubości resekcji poniżej 0,7 mm, przy odchyleniach

standardowych odpowiednio poniżej 1° i 1,1 mm [24]. Dodatkowo, prospektywne badanie wykazało różnice między planowaną a rzeczywistą głębokością resekcji na poziomie $0,67 \pm 0,6$ mm dla dalszej części kości udowej, $0,93 \pm 0,81$ mm dla bliższej części kości piszczelowej oraz $1,1 \pm 0,97$ mm dla tylnych kłykci kości udowej [25]. System poprawia ustawienie i równowagę szczeliny stawowej, odpowiadając tym samym na częste wyzwania w alloplastyce stawu kolanowego, takie jak ból pooperacyjny, niestabilność stawu czy ograniczona ruchomość [26]. Co więcej, dane z Australijskiego Rejestru Wymiany Stawów (AOANJRR) wykazały 35% redukcję liczby rewizji przy zastosowaniu systemu ROSA Knee z endoprotezą, w porównaniu do metod nierobotycznych [27].

System ROSA Hip, przystosowany do operacji THA wykonywanych z dostępu przedniego (DAA), wykorzystuje proces oparty na fluoroskopii, aby zmniejszyć narażenie na promieniowanie i eliminuje konieczność wykonywania przedoperacyjnych tomografii komputerowych. Umożliwia bieżące korekty orientacji komponentów, długości kończyny oraz poziomu ustawienia głowy kości udowej za pomocą interfejsu ONE Planner®. Dodatkowo jest kompatybilny z urządzeniem HAMMR™ (Automated Hip Impaction System), które minimalizuje zmęczenie i obciążenie chirurga związane z wykonywaniem powtarzalnych ruchów młotkiem podczas tradycyjnej THA [28]. System osiąga wynik 100% przypadków THA w „bezpiecznych strefach” według wytycznych Lewinnek i Callanana. W badaniu kohortowym pacjenci po robotycznej THA osiągnęli wyższe wyniki w skali Oxford Hip Score i Forgotten Joint Score po roku, co wskazuje na lepszą funkcjonalność w porównaniu do grupy operowanej tradycyjnie [29]. Inne badanie, oparte na retrospektywnej analizie 9 892 przypadków, wykazało 25% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania optymalnych wyników zakresu ruchu w dniu operacji oraz mniejsze bóle pooperacyjne w 6. tygodniu i 3. miesiącu po zastosowaniu ROSA [30]. Dodatkowo, zastosowanie robotycznej THA z użyciem ROSA skróciło czas operacji o 20% w porównaniu do systemów opartych na TK [31].

ROSA Spine ułatwia wprowadzanie śrub pedikularnych dzięki nawigacji 3D i planowaniu trajektorii, jednocześnie ograniczając promieniowanie śródoperacyjne [32]. Robot śledzi i monitoruje ruchy ciała pacjenta, obserwując przesunięcia kręgów oraz wspomagając działania lekarza. Przedoperacyjne i pooperacyjne skany 3D TK mogą być pozyskiwane i przesyłane do stacji roboczej. Dzięki korejstracji możliwe jest zmierzenie różnic między pierwotnym planem 3D a rzeczywistym położeniem śrub [33]. Wyniki badań potwierdzają wysoką precyzję umieszczania śrub oraz mierzalne zmniejszenie promieniowania

śródooperacyjnego [34, 35]. Poza wprowadzaniem śrub, system wykazuje również obiecujące zastosowanie w zespoleniu kręgosłupa, endoskopowej discektomii lędźwiowej, wewnątrznaczyniowym pozycjonowaniu implantów oraz w ablacji prądem o częstotliwości radiowej [32, 36, 37].

WYZWANIA I OGRANICZENIA ROBOTYKI W ORTOPEDII

Chociaż półautonomiczne roboty, takie jak MAKO i ROSA, prezentują szereg korzyści w zastosowaniu w ortopedii, co przedstawiono w powyższym tekście, istnieją istotne ograniczenia, które uniemożliwiają ich szerokie wdrożenie w szpitalach i procedurach medycznych. Początkowa inwestycja w zakup tych systemów pozostaje poza zasięgiem większości ogólnodostępnych placówek medycznych. Cena takich urządzeń może wynosić od 400 000 \$ do 1,2 mln \$, przy czym firmy Stryker Corporation i Zimmer Biomet nie podają oficjalnych cen, uzależniając ostateczną wartość od indywidualnych negocjacji oraz konfiguracji urządzenia [38]. Do ceny podstawowej należy doliczyć także koszty serwisowania, oprogramowania oraz części jednorazowych, co jeszcze bardziej ogranicza dostęp placówek medycznych do tych urządzeń bez odpowiedniego budżetu lub stałego dofinansowania. Chociaż chirurgia wspomagana robotycznie może prowadzić do długoterminowych oszczędności, takich jak mniejsza liczba powikłań, rehospitalizacji oraz krótszy czas rekonwalescencji, bariera finansowa nadal pozostaje znaczna [39]. Takie ograniczenia dotyczą szczególnie placówki medyczne oraz pacjentów z obszarów wiejskich i o mniejszych dochodach. Ta ograniczona dostępność może prowadzić do pogłębienia nierówności w otrzymywanej opiece zdrowotnej, ponieważ pacjenci mogą nie mieć dostępu do korzyści płynących z chirurgii wspomaganej robotycznie, co może przekładać się na nierówne wyniki leczenia [40].

Operatorzy muszą przejść intensywne szkolenie, aby skutecznie obsługiwać systemy robotyczne. Z krzywych uczenia się wynika, że biegłość osiąga się po wykonaniu 20–40 operacji [18, 34, 41]. Opanowanie technologii jest niezbędne, aby unikać błędów i zapewnić optymalne wyniki, co może ograniczać wdrożenie wśród chirurgów, którzy jeszcze nie zostali przeszkoleni [42].

Niewiele artykułów naukowych opisuje ograniczenia lub wady korzystania z systemów robotycznych inne niż bariera finansowa. Istnieją pojedyncze artykuły omawiające ograniczenia możliwości systemów MAKO i ROSA, takie jak skomplikowane przypadki operacyjne, wydłużony czas zabiegu czy awarie

systemu [43, 44]. Istnieją także artykuły, które opisują skuteczne i korzystniejsze zastosowanie robotów w skomplikowanych przypadkach [45].

Ostatnie badania dodatkowo poszerzyły naszą wiedzę o porównanie wydajności i efektów pracy systemów MAKO i ROSA w endoprotezoplastyce stawu kolanowego (TKA). Analiza porównawcza z 2023 roku wykazała, że oba systemy charakteryzują się równie wysoką precyzją w odtwarzaniu anatomicznych elementów, takich jak tylne przemieszczenie kłykci kości udowej, nachylenie piszczeli i wysokość rzepki, bez istotnych statystycznie różnic w pozycjonowaniu komponentów pomiędzy nimi [46]. Zauważono jednak pewne szczegółowe różnice: system MAKO utrzymuje wysoką dokładność zarówno w płaszczyźnie czołowej, jak i strzałkowej, podczas gdy system ROSA, mimo precyzji w płaszczyźnie czołowej, wykazał większą zmienność w ustawieniu strzałkowym [44]. Z klinicznego punktu widzenia zabiegi TKA z wykorzystaniem ROSA bez użycia obrazowania wiązały się z dłuższym czasem operacji, ale wykazały przewagę pod względem łagodzenia bólu pooperacyjnego i zakresu ruchu w ciągu 12 miesięcy po zabiegu w porównaniu do tradycyjnych procedur z nawigacją [47].

PRZYSZŁOŚĆ ROBOTYKI W ORTOPEDII

Przyszłość robotyki ortopedycznej leży na styku cyfrowej łączności, sztucznej inteligencji i medycyny spersonalizowanej. Sztuczna inteligencja i uczenie maszynowe umożliwiają lepsze planowanie zabiegów chirurgicznych, podejmowanie decyzji w trakcie operacji oraz analitykę predykcyjną, pozwalając systemom robotycznym na ciągłe uczenie się z dużych zbiorów danych i optymalizację wydajności [48, 49]. Trójwymiarowo drukowane spersonalizowane implanty umożliwiają tworzenie protez precyzyjnie dopasowanych do anatomii pacjenta, co przekłada się na optymalne dopasowanie, lepszą funkcjonalność oraz długoterminowe wyniki kliniczne [50, 51]. Rozszerzona rzeczywistość (AR) i telemedycyna rozwijają praktyki chirurgiczne poprzez zdalny mentoring, zapewniając zaawansowaną wizualizację przedoperacyjną i poszerzając udział pacjentów poza placówki medyczne [49]. Zautomatyzowane procesy poprawiają techniki chirurgiczne oraz standaryzują procedury, nie rezygnując z podstawowych umiejętności chirurgów [52]. Takie interwencje technologiczne prowadzą do bardziej inteligentnych, responsywnych i spersonalizowanych procedur chirurgicznych w ortopedii.

WNIOSKI

Robotyka w ortopedii znacząco poprawia precyzję, bezpieczeństwo oraz efektywność procedur chirurgicznych. Systemy takie jak MAKO i ROSA, mimo wysokich kosztów, oferują szereg dużych korzyści, w tym precyzyjne ustawienie implantów, zmniejszenie uszkodzeń tkanek oraz poprawę wyników pooperacyjnych. Ich zastosowanie w chirurgii endoprotezoplastyki stawów biodrowych, kolanowych oraz operacjach kręgosłupa wykazuje obiecujące wyniki, zarówno w kontekście krótkoterminowych efektów, jak i długoterminowej trwałości implantów.

Pomimo zalet, wyzwaniem pozostają wysokie koszty zakupu oraz serwisowania urządzeń, co ogranicza ich dostępność w placówkach o ograniczonych budżetach. Dalszy rozwój technologii, w tym integracja sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego, może jeszcze bardziej zwiększyć efektywność i dostępność chirurgii robotycznej, a także obniżyć jej koszty. W przyszłości, wraz z postępującą miniaturyzacją urządzeń oraz ich integracją z innymi nowoczesnymi technologiami, robotyka w ortopedii może stać się standardem w praktyce chirurgicznej, przyczyniając się do dalszego polepszania wyników leczenia pacjentów. Roboty półautonomiczne stanowią przyszłość chirurgii ortopedycznej, oferując chirurgom zaawansowane narzędzia, które wspierają ich pracę, a nie zastępują ich na sali operacyjnej. Wiedza i doświadczenie chirurga pozostają kluczowe w obsłudze tych urządzeń w obecnej chwili, jak i w najbliższej przyszłości.

REFERENCJE

1. Lane T. A short history of robotic surgery. *annals*. 2018;100(6_sup):5-7. doi:10.1308/rcsann.suppl1.5
2. Olczak J, Fahlberg N, Maki A, et al. Artificial intelligence for analyzing orthopedic trauma radiographs. *Acta Orthopaedica*. 2017;88(6):581-586. doi:10.1080/17453674.2017.1344459
3. Ling K, Wang W, Liu J. Current developments in 3D printing technology for orthopedic trauma: A review. *Medicine*. 2025;104(12):e41946. doi:10.1097/md.00000000000041946
4. Hasan LK, Haratian A, Kim M, Bolia IK, Weber AE, Petrigliano FA. Virtual Reality in Orthopedic Surgery Training. *AMEP*. 2021;Volume 12:1295-1301. doi:10.2147/amep.s321885

5. Li T, Badre A, Alambeigi F, Tavakoli M. Robotic Systems and Navigation Techniques in Orthopedics: A Historical Review. *Applied Sciences*. 2023;13(17):9768. doi:10.3390/app13179768
6. Innocenti B, Bori E. Robotics in orthopaedic surgery: why, what and how? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021;141(12):2035-2042. doi:10.1007/s00402-021-04046-0
7. Alluri RK, Avrumova F, Sivaganesan A, Vaishnav AS, Lebl DR, Qureshi SA. Overview of Robotic Technology in Spine Surgery. *HSS Journal®: The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery*. 2021;17(3):308-316. doi:10.1177/15563316211026647
8. Fairag M, Almahdi RH, Siddiqi AA, et al. Robotic Revolution in Surgery: Diverse Applications Across Specialties and Future Prospects Review Article. *Cureus*. Published online January 12, 2024. doi:10.7759/cureus.52148
9. SKC, VS, MG, MK. The Role of Robotics in Enhancing Precision and Outcomes in Orthopedic Surgery. *IJFMR*. 2024;6(6). doi:10.36948/ijfmr.2024.v06i06.30323
10. Beasley RA. Medical Robots: Current Systems and Research Directions. *Journal of Robotics*. 2012;2012:1-14. doi:10.1155/2012/401613
11. Chen C, Zou Q, Song Y, et al. Visual Attention Based Cognitive Human–Robot Collaboration for Pedicle Screw Placement in Robot-Assisted Orthopedic Surgery. 2024 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS). Published online October 14, 2024;7078-7084. doi:10.1109/iros58592.2024.10801930
12. Cantivalli A, Cottino U, Bonasia DE, Rosso F, Rossi R. Robotic Systems in Knee Surgery: Current Concepts and Future Perspectives. *Prosthesis*. 2023;5(4):1257-1274. doi:10.3390/prosthesis5040086
13. Singh J, Patel P. Robotics in Arthroplasty: Historical Progression, Contemporary Applications, and Future Horizons With Artificial Intelligence (AI) Integration. *Cureus*. Published online August 23, 2024. doi:10.7759/cureus.67611
14. Jin G, Fan Y, Jiang L, Chen Z, Wang C. MAKO robot-assisted total knee arthroplasty cannot reduce the aggravation of ankle varus incongruence after genu varus correction $\geq 10^\circ$: a radiographic assessment. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1). doi:10.1186/s12891-023-06597-2

15. Mako SmartRobotics Overview. Stryker.com. Published 2022. <https://www.stryker.com/gb/en/joint-replacement/systems/mako-smart-robotics-overview.html>
16. Domb BG, Redmond JM, Louis SS, et al. Accuracy of Component Positioning in 1980 Total Hip Arthroplasties: A Comparative Analysis by Surgical Technique and Mode of Guidance. *The Journal of Arthroplasty*. 2015;30(12):2208-2218. doi:10.1016/j.arth.2015.06.059
17. Domb BG, El Bitar YF, Sadik AY, Stake CE, Botser IB. Comparison of Robotic-assisted and Conventional Acetabular Cup Placement in THA: A Matched-pair Controlled Study. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2014;472(1):329-336. doi:10.1007/s11999-013-3253-7
18. Kayani B, Konan S, Pietrzak JRT, Haddad FS. Iatrogenic Bone and Soft Tissue Trauma in Robotic-Arm Assisted Total Knee Arthroplasty Compared With Conventional Jig-Based Total Knee Arthroplasty: A Prospective Cohort Study and Validation of a New Classification System. *The Journal of Arthroplasty*. 2018;33(8):2496-2501. doi:10.1016/j.arth.2018.03.042
19. Kleeblad LJ, Borus TA, Coon TM, Douchis J, Nguyen JT, Pearle AD. Midterm Survivorship and Patient Satisfaction of Robotic-Arm-Assisted Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty: A Multicenter Study. *The Journal of Arthroplasty*. 2018;33(6):1719-1726. doi:10.1016/j.arth.2018.01.036
20. Vigdorchik JM, Wakelin EA, Koenig JA, et al. Impact of Component Alignment and Soft Tissue Release on 2-Year Outcomes in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2022;37(10):2035-2040.e5. doi:10.1016/j.arth.2022.04.042
21. Illgen RL Nd, Bukowski BR, Abiola R, et al. Robotic-Assisted Total Hip Arthroplasty: Outcomes at Minimum Two-Year Follow-Up. *Surg Technol Int*. 2017;30:365-372.
22. Rosa® Robotic Solutions. ROSA® Robotic Solutions | Zimmer Biomet. Accessed April 10, 2025. <https://www.zimmerbiomet.eu/en/services/robotic-solutions>.
23. Rosa Knee System: Zimmer Biomet. ROSA Knee System | Zimmer Biomet | Zimmer Biomet. Accessed April 10, 2025. <https://www.zimmerbiomet.eu/en/products/rosa>.

24. Parratte S, Price AJ, Jeys LM, Jackson WF, Clarke HD. Accuracy of a New Robotically Assisted Technique for Total Knee Arthroplasty: A Cadaveric Study. *The Journal of Arthroplasty*. 2019;34(11):2799-2803. doi:10.1016/j.arth.2019.06.040
25. Gamie Z, Kenanidis E, Douvli G, Milonakis N, Maslaris A, Tsiridis E. Accuracy of the Imageless Mode of the ROSA Robotic System for Targeted Resection Thickness in Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Single Surgeon Case-Series Study. *Robotics Computer Surgery*. 2024;20(6). doi:10.1002/rcs.70029
26. Gamie Z, Papanikolaou G, Milonakis N, Kenanidis E, Tsiridis E. The ROSA knee robotic system demonstrates superior precision in restoring joint line height and posterior condylar offset compared to conventional manual TKA: a retrospective case-control study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2024;34(5):2449-2455. doi:10.1007/s00590-024-03942-6
27. Anderson M, Hueller K. | Promising Results for Early Survivorship Using the Persona Knee with the ROSA Knee System Promising Results for Early Survivorship Using the Persona ® Knee with the ROSA ® Knee System an Automated Industry Report from the Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry.; 2021. Accessed April 10, 2025. https://assets.ctfassets.net/rc4arfpyhdpw/gZ7sH2OAOcTOe04w9Nbrx/4c1a5755b968060186f4e36e6b3674b8/3511.1-GLBL-en-Issue_Date_2021-06-11_ROSA-AOANJRR-White-Paper.pdf
28. ROSA® Hip System. Zimmerbiomet.eu. Published 2025. Accessed April 10, 2025. <https://www.zimmerbiomet.eu/en/products/rosa-hip-system>
29. Buchan GBJ, Ong CB, Hecht II CJ, DeCook CA, Spencer-Gardner LS, Kamath AF. Use of a fluoroscopy-based robotic-assisted total hip arthroplasty system produced greater improvements in patient-reported outcomes at one year compared to manual, fluoroscopic-assisted technique. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(4):1843-1850. doi:10.1007/s00402-024-05230-8
30. Prinos A, Buehring W, Di Gangi C, Meere P, Meftah M, Hepinstall M. Robot-Assisted Total Hip Arthroplasty Demonstrates Improved 90-Day Clinical and Patient-Reported Outcomes. *Arthroplasty Today*. 2024;27:101393. doi:10.1016/j.artd.2024.101393

31. Ong CB, Buchan GBJ, Hecht II CJ, et al. Robotic-assisted total hip arthroplasty utilizing a fluoroscopy-guided system resulted in improved intra-operative efficiency relative to a computerized tomography-based platform. *J Robotic Surg.* 2023;17(6):2841-2847. doi:10.1007/s11701-023-01723-7
32. ROSA ONE Brain | Zimmer Biomet. Zimmerbiomet.eu. Published 2025. Accessed April 10, 2025. <https://www.zimmerbiomet.eu/en/products/rosa-one-r-brain>
33. Lefranc M, Peltier J. Accuracy of thoracolumbar transpedicular and vertebral body percutaneous screw placement: coupling the Rosa® Spine robot with intraoperative flat-panel CT guidance—a cadaver study. *J Robotic Surg.* 2015;9(4):331-338. doi:10.1007/s11701-015-0536-x
34. Hsu BH, Liu HW, Lee KL, et al. Learning Curve of ROSA ONE Spine System for Transpedicular Screw Placement. *Neurospine.* 2022;19(2):367-375. doi:10.14245/ns.2143126.563
35. Ong V, Swan AR, Sheppard JP, et al. A Comparison of Spinal Robotic Systems and Pedicle Screw Accuracy Rates: Review of Literature and Meta-Analysis. *Asian J Neurosurg.* 2022;17(04):547-556. doi:10.1055/s-0042-1757628
36. Lefranc M, Peltier J. Evaluation of the ROSA™ Spine robot for minimally invasive surgical procedures. *Expert Review of Medical Devices.* 2016;13(10):899-906. doi:10.1080/17434440.2016.1236680
37. Jiang B, Azad TD, Cottrill E, et al. New spinal robotic technologies. *Front Med.* 2019;13(6):723-729. doi:10.1007/s11684-019-0716-6
38. Chen KK, Kim KY, Vigdorchik JM, Meere PA, Bosco JA, Iorio R. Cost-Effectiveness Analysis of Robotic Arthroplasty. *Robotics in Knee and Hip Arthroplasty.* Published online 2019:67-74. doi:10.1007/978-3-030-16593-2_7
39. Li H, Zhuang T, Wu W, et al. A systematic review on the cost-effectiveness of the computer-assisted orthopedic system. *Health Care Science.* 2022;1(3):173-185. doi:10.1002/hcs2.23
40. Duan X, Zhao Y, Zhang J, et al. Learning curve and short-term clinical outcomes of a new seven-axis robot-assisted total knee arthroplasty system: a propensity score-matched retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1). doi:10.1186/s13018-023-03899-y

41. Cacciola G, Bosco F, Giustra F, et al. Learning Curve in Robotic-Assisted Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review of the Literature. *Applied Sciences*. 2022;12(21):11085. doi:10.3390/app122111085
42. Dretakis K, Koutserimpas C. Pitfalls with the MAKO Robotic-Arm-Assisted Total Knee Arthroplasty. *Medicina*. 2024;60(2):262. doi:10.3390/medicina60020262
43. Zheng W, Wu B, Cheng T. Adverse events related to robotic-assisted knee arthroplasty: a cross-sectional study from the MAUDE database. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(9):4151-4161. doi:10.1007/s00402-024-05501-4
44. Shin C, Crovetti C, Huo E, Lionberger D. Unsatisfactory accuracy of recent robotic assisting system ROSA for total knee arthroplasty. *J EXP ORTOP*. 2022;9(1). doi:10.1186/s40634-022-00522-7
45. Hoskins T, Begley B, Giacalone JD, De Wilde K, Maguire F, Wittig J. Mako™ robotic-arm-assisted total hip and total knee arthroplasty outcomes in an orthopedic oncology setting: A case series. *Journal of Orthopaedics*. 2023;46:70-77. doi:10.1016/j.jor.2023.10.021
46. Rajgor HD, Mayne A, Munasinghe C, et al. Mako versus ROSA: comparing surgical accuracy in robotic total knee arthroplasty. *J Robotic Surg*. 2024;18(1). doi:10.1007/s11701-023-01786-6
47. Mancino F, Rossi SMP, Sangaletti R, Lucenti L, Terragnoli F, Benazzo F. A new robotically assisted technique can improve outcomes of total knee arthroplasty comparing to an imageless navigation system. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022;143(5):2701-2711. doi:10.1007/s00402-022-04560-9
48. Ram PR, Jeyaraman M, Jeyaraman N, Yadav S, Venkatasalam R. Revolutionizing Orthopedic Healthcare: The Role of Robotics. *Cureus*. Published online September 7, 2023. doi:10.7759/cureus.44820
49. Rathod V, Gharpinde MR, Shrivastav S. Knee Arthroscopy in the Era of Precision Medicine: A Comprehensive Review of Tailored Approaches and Emerging Technologies. *Cureus*. Published online October 6, 2024. doi:10.7759/cureus.70932
50. Lee YS, Cho DC, Kim KT. Navigation-Guided/Robot-Assisted Spinal Surgery: A Review Article. *Neurospine*. 2024;21(1):8-17. doi:10.14245/ns.2347184.592

51. Wu Y, Liu J, Kang L, et al. An overview of 3D printed metal implants in orthopedic applications: Present and future perspectives. *Heliyon*. 2023;9(7):e17718. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e17718
52. Ram PR, Jeyaraman M, Jeyaraman N, Yadav S, Venkatasalam R. Revolutionizing Orthopedic Healthcare: The Role of Robotics. *Cureus*. Published online September 7, 2023. doi:10.7759/cureus.44820

Z przyjemnością prezentujemy Państwu dwudziesty piąty tom cyklicznej monografii „Innowacje w Medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w.”. Jubileuszowe wydanie ukazuje się w momencie, gdy dynamiczny rozwój nauk biomedycznych oraz wdrażanie nowych technologii klinicznych otwierają przed medycyną coraz szersze możliwości. Tom ten jest dowodem, jak interdyscyplinarne podejście pozwala przekraczać granice dotychczasowej praktyki medycznej – od terapii genowych i neurologicznych, przez innowacyjne rozwiązania kardiologiczne i metaboliczne, po nowoczesną chirurgię i ortopedię wspieraną robotyką.

Adresujemy ten tom do szerokiego grona odbiorców – naukowców, lekarzy praktyków, studentów kierunków medycznych, a także wszystkich zainteresowanych kierunkami rozwoju współczesnej medycyny. Mamy nadzieję, że przedstawione tu prace staną się nie tylko źródłem aktualnej wiedzy, lecz także inspiracją do dalszych badań, wdrożeń i poszukiwania nowych rozwiązań dla pacjentów.

Ze wstępu

ISBN: 978-83-68410-43-3