

NOWOCZESNE TECHNIKI W DIAGNOSTYCE I LECZENIU CHORÓB WEWNĘTRZNYCH



REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Nowoczesne techniki w diagnostyce i leczeniu chorób wewnętrznych

Redakcja

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

NOWOCZESNE TECHNIKI W DIAGNOSTYCE I LECZENIU CHORÓB WEWNĘTRZNYCH



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. Ryta Łagocka

dr n. med. Krzysztof Nitecki

dr n. med. Sebastian Sirek

lek. Michał Adamczyk

lek. Sugarmaa Baasansuren

lek. Dominika Kondol

lek. Jakub Kufel

lek. Kacper Palkij

lek. Iga Paszkiewicz

lek. Krzysztof Starszak

mgr Kamila Kuśpiel

Korekta redaktorska

Karol Łukomiak

Diana Łukomiak

Skład i projekt okładki

Karol Łukomiak

© Copyright by Authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-67527-72-9

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Łódź, czerwiec 2023

SPIS TREŚCI

Przedmowa	8
Tirzepatyd – nowatorski lek w świecie diabetologii	10
Angelika Garbacik, Gabriela Szpila, Michał Kluszczyński, Katarzyna Górny	
Inhibitory PCSK9 czyli nowoczesna terapia hipolipemizująca	24
Antoni Anczyk, Jacek Wysoczański, Radosław Dutczak, Jakub Ciesielka, Zuzanna Witkowska, Karolina Handzel	
Skuteczność semaglutynu w leczeniu nadwagi i otyłości	38
Martyna Żurek, Zofia Graca, Aleksandra Skowronek	
Zastosowanie sztucznej inteligencji w diagnostyce retinopatii cukrzycowej	55
Radosław Dutczak, Jakub Ciesielka, Zuzanna Witkowska, Karolina Handzel, Antoni Anczyk, Jacek Wysoczański	
Nowe metody i perspektywy leczenia farmakologicznego otyłości	69
Natalia Nafalska, Małgorzata Stopyra, Radosław Szydłowski, Patrycja Pabis	
Zastosowanie diety ketogennej w medycynie	91
Grażyna Waśka, Paulina Książopolska, Natalia Hajok, Mateusz Blaut, Kacper Kuzan, Iga Kwas	
Systemy monitorowania stężenia glukozy metodą skanowania/ FGM jako skuteczna metoda monitorowania glikemii u pacjentów z cukrzycą	113
Julia Wypyszyńska, Natalia Zaboklicka, Maria Stachura, Zuzanna Sito	

Flozyny jako rewolucja w leczeniu niewydolności serca? 132

Oliwia Pluta, Kamila Meca, Jakub Słota,
Szymon Mikler, Martyna Żurek, Zofia Graca

Leczenie przyczynowe mukowiscydozy- Kaftrio 149

Vanessa Gąsiorowska, Karolina Grodkowska,
Oskar Fogiel, Marcin Jezierzański, Konrad Gigoń, Michał Tutaj

**Choroba Kawasaki - patogeneza, obraz kliniczny, diagnostyka
oraz aktualne i nowe kierunki leczenia** 168

Mateusz Blaut, Paulina Księżopolska, Hanna Porwolik,
Marcin Borzęcki, Julia Wnuk, Grażyna Waśka

**Przyszłość leczenia farmakologicznego
idiopatycznego włóknienia płuc** 186

Witold Kimla, Daniel Kiełtyka,
Paweł Łajczak, Natalia Hajok

**Diagnostyka idiopatycznego włóknienia płuc - przegląd obecnie
stosowanych metod i wybranych technik innowacyjnych** 209

Witold Kimla, Daniel Kiełtyka,
Natalia Hajok, Paweł Łajczak

**Nowoczesne metody diagnostyczne w infekcyjnym zapaleniu
wsierdza – wykorzystanie medycyny nuklearnej** 233

Julia Wnuk, Marcin Borzęcki,
Hanna Porwolik, Mateusz Blaut

**Wpływ dysbiozy mikrobioty jelitowej
na choroby układu sercowo-naczyniowego** 252

Radosław Szydłowski, Patrycja Pabis,
Natalia Nafalska, Małgorzata Stopyra

**Zastosowanie metod sztucznej inteligencji
w predykcji wystąpienia migotania przedsionków** 273

Jakub Roman, Przemysław Bugajski,
Daniel Gondko, Nikodem Pietrzak, Wiktoria Haberko

**Wykorzystanie metod uczenia maszynowego
w diagnostyce wybranych wrodzonych wad serca** 283

Daniel Gondko, Nikodem Pietrzak,
Jakub Roman, Wiktoria Haberko, Przemysław Bugajski

Tocilizumab jako alternatywna metoda leczenia pacjentów z zaawansowaną orbitopatią tarczycową	311
Iga Kwas, Kacper Kuzan, Zuzanna Złotnicka, Justyna Zientek, Matylda Kujawińska, Grażyna Waśka	
Plastry ultrasonograficzne jako narzędzie do ciągłego monitorowania funkcji narządów - rozwój i wykorzystanie technologii	330
Natalia Denisiewicz, Piotr Dudek, Aleksandra Woćław, Małdalena Stencel, Michał Janik, Michał Bielówka	
Innowacje w powłokach implantów medycznych kluczem do prawej oteointegracji	347
Rafał Kołodziej, Patrycja Piłat, Małgorzata Dyga, Zuzanna Kasieczka	
Czynniki wpływające na długość telomerów	368
Karol Krystek, Maja Butrym, Honorata Buniowska, Marta Mielczarek	
Przegląd metodyki oznaczania długości telomerów w diagnostyce laboratoryjnej	387
Karol Krystek, Maja Butrym, Honorata Buniowska, Marta Mielczarek	
Innowacyjna profilaktyka biofilmu, czyli Guided Biofilm Therapy	399
Maja Kruplewicz, Karolina Kruk, Wojciech Jaworski, Wiktoria Sokołowska, Barbara Sławińska, Natalia Zawronek	

SZANOWNI CZYTELNICY,

Mamy przyjemność zaprezentować Państwu pierwszą z nowej serii monografii z cyklu “Nowoczesne techniki w diagnostyce i leczeniu”. Pierwsza z książek skupiona będzie wokół tematyki chorób wewnętrznych.

Rozwój społeczny powoduje ciągły wzrost długości życia. Sprzyja on jednak występowaniu chorób cywilizacyjnych, w tym chorób z zakresu szeroko pojętych specjalizacji chorób wewnętrznych: kardiologii, diabetologii, endokrynologii czy pulmonologii.

Monografię rozpoczyna seria rozdziałów dotyczących najważniejszych wyzwań współczesnej medycyny, czyli cukrzycy i otyłości. W tych rozdziałach autorzy omawiają zarówno nowoczesne metody leczenia cukrzycy – inhibitory PCSK9 czy analogi inkretyn, jak również perspektywy leczenia jej skutków – retinopatii cukrzycowej. Dalsze rozdziały poświęcone są tematyce leczenia otyłości oraz jej skutków.

W kolejnej części pochyłamy się tematyce nowoczesnej diagnostyki i leczenia chorób układu oddechowego – mukowiscydozy oraz idiopatycznego włóknienia płuc.

Nie możemy pominąć najnowszych osiągnięć w zakresie chorób kardiologicznych. To one nadal stanowią główną przyczynę zgonów. W tych rozdziałach autorzy pochyłili się nad tematyką choroby Kawasaki, zapalenia wsierdza, migotania przedsionków czy wrodzonych wad serca.

Na koniec skupiamy się na tematyce technologii, które dopiero wkraczają do świata współczesnej medycyny. Mają one jednak ogromne szanse zrewolucjonizować możliwości diagnostyczno-terapeutyczne w przyszłości. Mowa tutaj o nowoczesnych implantach, roli telomerów czy nowej strategii zwalczania biofilmu.

Mamy nadzieję, że niniejsza publikacja dostarczy Państwu wartościowych informacji i zachęci do dalszego zgłębiania tematów związanych z medycyną. Życzymy Państwu przyjemnej lektury i odkrywania fascynującego świata nauki medycznej.

Redaktorzy naukowci

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

TIRZEPATYD – NOWATORSKI LEK W ŚWIECIE DIABETOLOGII

Angelika Garbacik, Gabriela Szpila, Michał Kluszczyński, Katarzyna Górny

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

Abstrakt: Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia aż 422 miliony pacjentów choruje na cukrzycę, a liczba ta nieprzerwanie rośnie. Ze względu na skalę problemu, konieczne jest stałe udoskonalanie terapii tej choroby cywilizacyjnej. W niniejszej monografii autorzy przedstawiają krótki przegląd dotychczasowych metod farmakoterapii cukrzycy oraz zwracają uwagę na innowacyjny lek - tirzepatyd - wykazujący się działaniem agonistycznym zarówno względem receptorów glukozależnych polipeptydów insulinotropowych (GIP), jak i receptorów glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Dokonano także przeglądu prac porównujących działanie tego nowatorskiego leku z semaglutydem, dulaglutydem i insulinami bazowymi, wykazując jego niezaprzeczalną wyższość.

Słowa kluczowe: tirzepatyd, DM2, cukrzyca, agonista receptora GIP, agonista receptora GLP-1

Abstract: According to the data of the World Health Organization, as many as 422 million patients suffer from diabetes and this number is constantly growing. Due to the scale of the problem, it is necessary to constantly improve the treatment of this civilization disease. In this monograph, the authors present a brief overview of the existing methods of pharmacotherapy of diabetes and draw attention to an innovative drug - tirzepatide - with the agonistic activity against both glucagon-dependent insulinotropic polypeptide receptors (GIP) and glucagon-like peptide 1 receptors (GLP-1). A review of studies comparing the effects of this innovative drug with semaglutide, dulaglutide and basal insulins was also performed, showing its undeniable superiority.

Keywords: tirzepatide, DM2, diabetes mellitus, GIP receptor agonist, GLP-1 receptor agonist

1. Wstęp

Cukrzyca dotyczy znacznego odsetka populacji. Zgodnie z raportem Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) około 422 milionów osób cierpi na cukrzycę na całym świecie ^[1], a co najmniej 3 miliony chorych stanowią Polacy ^[2]. Warto podkreślić również, że liczba dorosłych z T2DM (ang. Type 2 Diabetes Mellitus) wzrosła prawie czterokrotnie od 1980 roku, zatem zauważalna jest istotna tendencja zwyżkowa ^[1].

Cukrzyca należy do chorób metabolicznych charakteryzujących się długotrwałe podwyższonym poziomem glukozy we krwi. Współistnieje z niedoborem insuliny wynikającym z upośledzenia lub braku wydzielania tego hormonu ^[3]. Przewlekła hiperglikemia może prowadzić do osłabienia lub uszkodzenia wielu narządów tj. nerek, oczu, serca, naczyń krwionośnych oraz nerwów - najczęściej dotknięte są nerwy obwodowe. Nieprawidłowo leczona lub nieleczona cukrzyca prowadzi do powstania przewlekłych powikłań. Pojawiają się mikroangiopatie cukrzycowe tj. retinopatia, neuropatia, nefropatia oraz makroangiopatie, do których należą zespół stopy cukrzycowej, choroba wieńcowa czy niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego ^[4]. Etiologia cukrzycy jest wieloczynnikowa, lecz na jej podstawie możemy wyróżnić kilka rodzajów tej choroby ^[1,3].

Cukrzycę typu 1, nazywaną insulinozależną, charakteryzuje selektywne zniszczenie komórek β trzustki przez układ immunologiczny ^[3,5]. Najczęściej chorują dzieci i młodzi dorośli, a istotną rolę w jej powstawaniu odgrywiają uwarunkowania genetyczne do chorób z autoagresji. Występuje także skłonność do kwasicy i śpiączki ketonowej. Podstawowym leczeniem cukrzycy typu 1 jest terapia insulinowa ^[6,7].

W cukrzycy typu 2 (insulinoniezależnej) występuje oporność tkanek na działanie insuliny i względny niedobór tego hormonu ^[3]. Jest to najczęstszy rodzaj cukrzycy zdiagnozowany u około 90% populacji chorych ^[8]. W największej ilości rozpoznawana jest u osób dorosłych (>30. roku życia). Może być uwarunkowana genetycznie, ale w większości przypadków doprowadzają do niej zmiennie czynniki środowiskowe tj. otyłość i mała aktywność fizyczna ^[1]. W leczeniu cukrzycy typu 2 wykorzystuje się połączenie kilku metod, gdyż pacjent oprócz stosowania odpowiedniej diety i aktywności fizycznej, potrzebuje terapii farmakologicznej ^[1,3]. Warto zaznaczyć, że w T2DM brak jest tendencji do kwasicy ketonowej ^[7].

Do grupy cukrzycy monogenowej zaliczamy cukrzycę MODY (ang. Maturity Onset Diabetes of the Young), mitochondrialną czy

noworodkową. Istotną rolę w ich patogenezie odgrywiają mutacje jednego genu, powodujące najczęściej defekt wydzielania insuliny. Możemy wyróżnić defekty genetyczne czynności komórek beta trzustki, endokrynopatie, cukrzycę polekową, cukrzycę wywołaną infekcjami, choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki, cukrzycę ciążową lub cukrzycę w ciąży. Osobnym zagadnieniem jest cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym (ang. Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA) grupowana do jednej z klinicznych postaci cukrzycy typu 1 [3,9,10]. Cukrzyca współistnieje także z wieloma jednostkami chorobowymi m.in. mukowiscydozą, co powoduje dłuższą diagnostykę oraz poważniejsze leczenie [3].

Cukrzyca nie bez powodu nazywana jest chorobą cywilizacyjną. Patrząc na wyżej przedstawione statystyki i możliwe powikłania, powinno się udoskonalać dotychczasowe schematy oraz szukać nowych rozwiązań terapeutycznych, aby poprawić komfort życia chorych.

2. Dotychczasowe leczenie cukrzycy

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) rekomendowaną metodą leczenia cukrzycy typu 1 jest intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej [3]. Ze względu na budowę chemiczną wyróżniamy insulinę ludzką i analogi insuliny ludzkiej [9]. Preferowaną metodą leczenia u osób z cukrzycą typu 1 wg. zaleceń PTD jest stosowanie analogów insuliny, gdyż charakteryzują się one mniejszym ryzykiem hipoglikemii i większym komfortem życia [3]. Ze względu na czas działania wyróżniamy insulinę posiłkową (szybko działające analogi insuliny i krótkodziałającą insulinę ludzką), insulinę bazową naśladującą podstawowe wydzielanie insuliny endogennej (insuliny średnio długodziałające i analogi insuliny długodziałające tj. detemir czy glargine) oraz insuliny złożone [9].

W leczeniu cukrzycy typu 2 stosuje się monoterapię lub leczenie skojarzone, nierzadko łączące insulinę z lekami innych grup [9]. Ze względu na mechanizm działania wyróżniamy leki nieinsulinowe (zwiększające wydzielanie insuliny) oraz te o działaniu obwodowym. Do pierwszej grupy należą pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd), inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) - tzw. gliptyny (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna i wildagliptyna) oraz agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, liraglutyd, liksysenatyd,

semaglutyd). W drugiej grupie znajdują się leki zmniejszające insulinooporność, czyli pochodne biguanidu (metformina) i pochodne tiazolidynodionu (pioglitazon), leki nasilające glukozurię tj. inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (tzw. flozyny - dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna i kanagliflozyna) oraz leki spowalniające trawienie węglowodanów, czyli inhibitory α -glukozydazy (akarboza) [9].

3. Tirzepatyd

Tirzepatyd to substancja wyróżniająca się podwójnym agonizmem receptorów glukozależnych polipeptydów insulinotropowych (ang. glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP) oraz receptorów glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon-like peptide-1, GLP-1) [11]. GIP i GLP-1 odpowiedzialne są za zależną od glukozy stymulację komórek beta trzustki do wytwarzania insuliny. Dodatkowo GLP-1 hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki oraz pobudza uczucie sytości [12]. Tirzepatyd wiąże się z receptorami GIP i GLP-1 z dużym powinowactwem, które jest podobne do powinowactwa natywnego GIP i około 5-krotnie słabsze niż natywne powinowactwo GLP-1 [13].

Tirzepatyd jest syntetycznym, liniowym peptydem składającym się z 39 aminokwasów sprzężonym z cząsteczką dwukwasu tłuszczowego C20 [13,14]. Wzór cząsteczki tirzepatydu to C₂₂₅H₃₄₈N₄₈O₆₈. Jego masa cząsteczkowa wynosi 4813,45 Da [15]. Jest on w wysokim stopniu związany z albuminami osocza [13,14]. Tirzepatyd nasila pierwszą i drugą fazę wydzielania insuliny, zwiększa wrażliwość na insulinę, zmniejsza stężenie glukagonu na czczo i po posiłku oraz opóźnia opróżnianie żołądka [16,17]. Dostępność biologiczna tirzepatydu wynosi około 80% [13,14,16]. Aby lek osiągnął maksymalne stężenie w osoczu musi upłynąć od 8 do 72 godzin. Czynniki takie jak wiek, płeć, rasa, pochodzenie etniczne i masa ciała nie mają klinicznego wpływu na farmakokinetykę tirzepatydu [16]. Okres półtrwania leku wynosi około 5 dni, dzięki czemu lek może być dawkowany raz w tygodniu, a jego stężenie ustalone w osoczu jest osiągane już po 4 podaniach [13,14,16,17]. Metabolity tirzepatydu usuwane są głównie z moczem i kałem [13,14]. Średnia pozorna objętość dystrybucji leku w stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym wynosi około 10,3 L, a pozorny średni klirens populacyjny wynosi 0,061 L/h [13,16].

Randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślepą próbą SURPASS-1, rozpoczęte w 2019 roku, miało na celu ocenę skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania tirzepatydu wśród pacjentów z rozpoznaną cukrzycą

typu 2. Warunkiem koniecznym dla włączenia do 40-tygodniowego badania SURPASS-1 był wiek ≥ 18 u chorych z nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą samej diety i ćwiczeń fizycznych T2DM, którzy byli obojętni wobec iniekcyjnego leczenia cukrzycy, niestosowanie przez okres 3 miesięcy poprzedzających badanie doustnych leków hipoglikemizujących, stężenie HbA1c pomiędzy $\geq 7,0\%$ a $\leq 9,5\%$, stabilna masa ciała oraz wskaźnik BMI ≥ 23 kg/m². Do udziału w badaniu zgłosiło się 478 pacjentów. Uczestnicy zakwalifikowani do grupy badawczej otrzymywali raz w tygodniu iniekcję tirzepatytu w dawce 5, 10 lub 15 mg, a osoby z grupy kontrolnej - placebo ^[18].

Stosując metodę najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares means) w celu oceny skuteczności, zmiana HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w 40. tygodniu wynosiła -1,87%, -1,89% i -2,07% w przypadku tirzepatytu w dawkach odpowiednio 5, 10 i 15 mg, w porównaniu z +0,04% w przypadku stosowania placebo. Znacząco większy odsetek uczestników otrzymujących tirzepatyd osiągnął HbA1c $< 7\%$ w 40. tygodniu (87-92%) w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi placebo (19%). Zmiana LSM masy ciała pacjentów stosujących tirzepatyd w dawce 5, 10 i 15 wyniosła odpowiednio -7,0, -7,8 i -9,5 kg w stosunku do wartości wyjściowej w 40. tygodniu w porównaniu z -0,7 kg w przypadku pacjentów stosujących placebo ^[13,18].

W badaniu SURPASS-2 porównującym działanie tirzepatytu i semaglutytu stężenie trójglicerydów w surowicy zmniejszyło się (od -19,0% do -24,8%) przy zastosowaniu tirzepatytu, a stężenie cholesterolu lipoproteinowego o dużej gęstości było wyższe (od +6,8% do +7,9% vs 4,4%). W badaniu SURPASS-4 tirzepatyd spowodował obniżenie stężenia triglicerydów (od -16,3% do -22,5% vs -6,4%), cholesterolu lipoproteinowego o małej gęstości (od -6,8% do -8,3% vs 1,4%) i cholesterolu całkowitego (od -5,1% do -5,6% vs 0%) oraz zwiększył stężenie cholesterolu lipoproteinowego o dużej gęstości (od +6,7% do +10,8% vs 2,9%) w porównaniu z wartością wyjściową i terapią insuliną glargine ^[11].

Biorąc pod uwagę wszystkie badania SURPASS stosowanie tirzepatytu powodowało zmniejszenie ciśnienia krwi w stosunku do wartości wyjściowych. Przykładowo w badaniu SURPASS-2 u pacjentów stosujących tirzepatyd średnie skurczowe ciśnienie krwi zmniejszyło się maksymalnie o -6,5 mmHg, a średnie ciśnienie rozkurczowe zmniejszyło się o maksymalnie -2,9 mmHg ^[11].

Najczęstszym działaniem niepożądanym towarzyszącym stosowaniu tirzepatytu są dolegliwości ze strony układu pokarmowego ^[18].

W maju 2022 roku w USA opisywany lek został zatwierdzony przez FDA (ang. Food and Drug Administration) do leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, jako uzupełnienie aktywności fizycznej i diety ^[13,19]. Tirzepatyd ma zastosowanie w monoterapii, w przypadku, gdy pacjent wykazuje nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania metforminy oraz w skojarzeniu z innymi farmaceutykami wykorzystywanymi w cukrzycy ^[20]. Dodatkowo aktualnie znajduje się on w fazie III badań klinicznych dotyczących leczenia niewydolności serca, otyłości i zaburzeń sercowo-naczyniowych w T2DM oraz w fazie II odnośnie potencjalnej korzyści jego stosowania w leczeniu niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby ^[11,13].

Lek ten pod nazwą Mounjaro możemy znaleźć w Europie od jesieni minionego roku ^[21]. Na zatwierdzenie tirzepatyd w Polsce należy jeszcze poczekać. Niewątpliwie wiąże się z nim duże nadzieje. Oprócz działania hipoglikemizującego tirzepatyd powoduje spadek masy ciała, a jego pięciodniowy okres półtrwania pozwala na iniekcję podskórną raz w tygodniu, co jest sporym udogodnieniem dla pacjentów ^[22].

4. Tirzepatyd a inne leki

Cukrzyca dotyczy znacznego odsetka populacji, a zdecydowana większość chorych (90-95%), dotkniętych jest cukrzycą typu 2 ^[1], dlatego, mimo że zarejestrowano już wiele leków pozwalających w różnym stopniu kontrolować chorobę, niezwykle ważne jest ciągle poszukiwanie nowych i lepszych możliwości terapeutycznych. W niniejszym podrozdziale autorzy prezentują zestawienie tirzepatyd z innymi substancjami wykorzystywanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.

4.1. Tirzepatyd a semaglutyd

Wyniki badania SURPASS-2 (porównanie bezpieczeństwa i skuteczności tirzepatyd podawanego podskórną raz w tygodniu w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg z semaglutydem w dawce 1 mg u pacjentów z cukrzycą typu 2, która była kontrolowana w sposób niedostateczny metforminą w monoterapii) pokazują, że w zakresie obniżania średniego poziomu hemoglobiny glikowanej, po 40 tygodniach trwania badania, każda dawka tirzepatyd odniosła lepszy efekt niż semaglutyd. Było to średnio -2,01 punktu procentowego dla dawki 5 mg, -2,24 dla 10 mg i -2,30 dla 15 mg, przy semaglutydzie

obniżającym średni poziom hemoglobiny glikowanej u pacjentów o 1,86 punktu procentowego [13, 23].

Porównanie z semaglutydem w dawce 2 mg wykazało natomiast, że jego skuteczność w obniżaniu poziomu hemoglobiny glikowanej po 40 tygodniach jest porównywalna do tirzepatytu w dawce 5 mg i istotnie niższa niż tirzepatyd w dawce 10 mg i 15 mg [24].

Ponadto w ocenie skuteczności po 40 tygodniach stosowania wykazano, że tirzepatyd w każdej z badanych dawek wykazywał większą zdolność do obniżenia poziomu glukozy w surowicy na czczo, a także 2h po posiłku, gdzie średni spadek w stosunku do wartości wyjściowych dla tirzepatytu wynosił między 71,6 a 81,9 mg/dl, a dla semaglutydu w dawce 1 mg - 67,2 mg/dl [23].

W trakcie badania SURPASS-2 hipoglikemia, która była istotna klinicznie wystąpiła przy stosowaniu tirzepatytu u odpowiednio 0,6%, 0,2% i 1,7% pacjentów i 0,4% stosujących semaglutyd [23]. Z tego powodu zastosowanie terapii ratunkowej okazało się niezbędne u 1,3-1,5% chorych z grupy tirzepatytu i 2,8% semaglutydu [13, 23].

Ponadto redukcja masy ciała również była większa w przypadku tirzepatytu niż semaglutydu [23, 25, 26]. Po 40 tygodniach średni spadek masy ciała wyniósł -7,6 kg, -9,3 kg, -11,2 kg dla odpowiednio 5 mg, 10 mg i 15 mg tirzepatytu i -5,7 kg dla 1 mg semaglutydu. Warto też zauważyć, że obniżenie masy ciała o 5% lub więcej wartości wyjściowej zaobserwowano u 65-80% pacjentów z tirzepatydem i 54% z semaglutydem [23].

Artykuł autorstwa Azuri J et. al. Tirzepatide versus semaglutide for weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus: A value for money analysis wskazuje na redukcję masy ciała pacjentów o 17,8% stosowaniu tirzepatytu w dawce 15 mg przez 72 tygodni, w stosunku do utraty masy ciała o 12,4% po 68 tygodniowej terapii semaglutydem 2,4 mg. Pozwoliło to na wysnucie wniosku, że w oparciu o ceny leków GoodRx w USA z października 2022 r., tirzepatyd zapewnia lepszy stosunek jakości do ceny w porównaniu do semaglutydu w zakresie redukcji masy ciała [26, 27].

Co więcej w zakresie poprawy gospodarki lipidowej również warto zauważyć przewagę tirzepatytu nad semaglutydem [23].

Działania niepożądane związane z leczeniem tirzepatydem i semaglutydem zaobserwowano u podobnego odsetka pacjentów. W obydwu przypadkach najczęściej były to zaburzenia związane z przewodem pokarmowym o charakterze łagodnym do umiarkowanego takie jak nudności, wymioty i biegunka [23, 24]. Poważne działania niepożądane zostały odnotowane u 5-7% chorych stosujących tirzepatyd i u 3% osób przyjmujących semaglutyd [23].

4.2. Tirzepatyd a dulaglutyd

Istnieje wiele badań i metaanaliz potwierdzających przewagę opisywanego leku nad dulaglutylem, czyli agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Jednym z takich artykułów jest metaanaliza, którą wykonał Thomas Karagiannis et al. Autorzy porównali wyniki siedmiu randomizowanych badań kontrolowanych, wspólnie obejmujących 6609 uczestników i na tej podstawie wykazali m.in. wyższość tirzepatytu podawanego w dawce tygodniowej 5, 10 lub 15 mg nad 1,5 mg/tydz dulaglutylu w zakresie kontroli glikemii i utraty masy ciała, przy braku jednoczesnego zwiększania prawdopodobieństwa wystąpienia hipoglikemii [18, 23, 28-34]. Ponieważ wykładnikiem skuteczności leczenia cukrzycy i kontroli metabolicznej jest HbA1c [35], warto przytoczyć dane opublikowane przez Juan Pablo Frias et al., zgodnie z którymi aż 33–90% pacjentów leczonych tirzepatylem osiągnęło docelowy poziom HbA1c < 7,0%, podczas gdy takie wyniki były możliwe tylko dla 52% pacjentów przyjmujących dulaglutyd i 12% chorych w przypadku otrzymywania placebo po 26 tygodniach terapii [28, 33]. Uściślając, na przestrzeni podanego czasu, różnice w stężeniach hemoglobiny glikowanej plasowały się na poziomie od -0,08% do -0,38% (średnio -0,15%) dla tirzepatytu w dawce 1 mg, od -0,31% do -0,72% (średnio -0,52%) dla 5 mg, od -0,46% do -0,89% (średnio -0,67%) dla 10 mg i od -0,52% do -0,95% (średnio -0,73%) dla 15 mg [28, 33]. Ponadto w przeciągu 26 tygodni terapii, utratę masy ciała w wysokości $\geq 5\%$ masy wyjściowej osiągnięto u 14–71% osób leczonych tirzepatylem, a $\geq 10\%$ - 6–39% pacjentów, co stanowi obiecujące wyniki, przy porównaniu ich z kolejno zaledwie 22% i 10% osób w przypadku dulaglutylu i 0% pacjentów, którym podawano placebo [28, 33].

4.3. Tirzepatyd a insuliny bazowe (insulina degludec i insulina glargine)

Badanie SURPASS-3 miało na celu porównanie efektów leczenia 1437 pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących tirzepatyd w dawce 5 mg, 10 mg lub 15 mg raz w tygodniu z pacjentami przyjmującymi insulinę degludec raz dziennie. Oprócz danych leków, chorzy przyjmowali także metforminę z inhibitorami SGLT2 lub bez nich. Prof. Bernhard Ludvik et al. wykazał, że tirzepatyd w każdej z 3 stosowanych dawek przewyższa swą skutecznością insulinę degludec, co najlepiej obrazuje odsetek uczestników badania, którzy w 52. tygodniu osiągnęli wartość HbA1c wynoszącą <7,0%. Mianowicie, spośród pacjentów leczonych którąkolwiek z dawek tirzepatytu aż 82-93%

osiągnęło docelową wartość hemoglobiny glikowanej, podczas gdy tylko 61% osób przyjmujących insulinę degludec uzyskało takie wyniki. Odnotowane spadki poziomu HbA1c w 52. tygodniu względem wartości wyjściowych wyniosły 1,93% (SE 0,05) dla 5 mg tirzepatytu, 2,20% (SE 0,05) przy dawce wynoszącej 10 mg i 2,37% (SE 0,05) dla 15 mg oraz 1,34% (SE 0,05) dla insuliny degludec. Dzięki porównaniu stężeń glukozy w surowicy na czczo, badacze wykazali, że każda z czterech grup pacjentów prezentowała redukcję tego parametru względem jego wartości wyjściowych, jednakże podkreślono brak różnicy między grupami przyjmującymi tirzepatyd w dawkach 10 i 15 mg względem grupy prowadzonej na insulinie degludec. Nie sposób pominąć wpływu tirzepatytu na masę ciała chorych. Lek ten w każdej z zastosowanych w badaniu dawek spowodował utratę wagi, która znajdowała się w przedziale od -7,5 kg do -12,9 kg, natomiast insulina degludec prowadziła do przybrania 2,3 kg^[31].

Porównując tirzepatyd podawany w standardowych dawkach z insuliną glargine warto przytoczyć badanie SURPASS-4, które objęło 1995 chorych na DM2. Po 52 tygodniach terapii Prof. Stefano Del Prato et al. zaobserwował spadek wartości HbA1c u uczestników badania leczonych insuliną glargine wynoszący -1,44% (SE 0,03), natomiast wartości hemoglobiny glikowanej u chorych przyjmujących tirzepatyd kształtowały się następująco: -2,24% (SE 0,05) przy dawce 5 mg, -2,43% (SE 0,05) przy 10 mg i -2,58% (SE 0,05) dla 15 mg. 81-91% monitorowanych pacjentów uzyskało docelową wartość HbA1c (<7,0%), co stanowi imponujący wynik przy porównaniu go do 51% leczonych insuliną glargine, którzy osiągnęli analogiczne efekty. Badacze wykazali także, że w 52. tygodniu badania, zmiana stężenia glukozy w surowicy na czczo względem jej wartości wyjściowej dla tirzepatytu w dawce 15 mg wynosiła -59,3 mg/dl (SE 2,0), co stanowi wynik lepszy niż te uzyskane w pozostałych grupach badawczych, gdzie 5 mg tirzepatytu powodowało spadek -50,4 mg/dl (SE 2,1), dawka 10 mg: -54,9 mg/dl (SE 2,1), a insulina glargine: -51,4 mg/dl (SE 1,2). Odnośnie wpływu na masę ciała, w 52. tygodniu badania odnotowano spadki wagi pacjentów leczonych tirzepatydem w dawce 5 mg o średnio -7,1 kg (SE 0,34), -9,5 kg (SE 0,34) dla dawki 10 mg i -11,7 kg (SE 0,33) przy 15 mg, kontrastujące ze wzrostem +1,9 kg (SE 0,19) u chorych przyjmujących insulinę glargine^[32].

5. Podsumowanie

Liczba osób chorych na cukrzycę typu 2 stale rośnie, ponadto zgodnie z raportem Światowej Organizacji Zdrowia, dorosłych cierpiących z jej powodu jest prawie czterokrotnie więcej niż 1980 roku. Wobec powyższego, nie ulega wątpliwości, jak istotnym zagadnieniem jest stałe udoskonalanie i poszukiwanie metod terapeutycznych mogących z coraz większą skutecznością pomóc pacjentom. Obecnie farmakoterapia cukrzycy obejmuje insulinę oraz inne leki przeciwcukrzycowe, w zależności od potrzeb, stosowane w monoterapii lub wykorzystywane w leczeniu skojarzonym. Leki nieinsulinowe mogą działać w dwojaki sposób - zwiększać wydzielanie insuliny poprzez wpływ na komórki β trzustki czy układ inkretynowy, lub działać obwodowo, poprzez zwiększenie insulino-wrażliwości tkanek, nasilenie glukozurii, czy też ograniczanie wchłaniania węglowodanów z przewodu pokarmowego. Tirzepatyd jest natomiast zarówno agonistą glukozależnych polipeptydów insulinotropowych (GIP), jak i receptorów glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Pozwala to na stymulację wytwarzania insuliny, hamowanie wydzielania glukagonu oraz pobudzenie uczucia sytości. Liczne badania naukowe potwierdziły, że lek ten na wielu płaszczyznach, a zwłaszcza w zakresie kluczowym dla leczenia cukrzycy, to jest zdolności do obniżenia poziomu hemoglobiny glikowanej, osiąga lepsze efekty niż inne dostępne substancje. Ponadto dodatkowym atutem tirzepatydu jest większa redukcja masy ciała pacjentów, towarzysząca jego stosowaniu. Co istotne jest on dobrze tolerowany, a ewentualne działania niepożądane występują z częstością i nasileniem zbliżonym lub mniejszym niż w przypadku innych farmaceutyków obecnych na rynku. Reasumując, nie ulega wątpliwości, że tirzepatyd jest wartym uwagi, innowacyjnym rozwiązaniem w leczeniu zarówno cukrzycy typu 2, jak i często towarzyszącej jej otyłości.

Referencje

- [1] Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020;25(8):1987. doi:10.3390/molecules25081987.
- [2] Cukrzyca w liczbach. Pacjent. Pacjent.gov.pl. Opublikowano: 23.12.2019 r. Dostęp: 28.01.2023 r. <https://pacjent.gov.pl/arttykul/cukrzyca-w-liczbach>.

- [3] Czupryniak L, Demska M. Editorial Office Editor-In-Chief: President of the Management Board of the Termedia Publishing House Janusz Michalak Production Editor. Dostęp: 28.01.2023 r. <https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf>.
- [4] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(7). doi:10.1038/s41581-020-0278-5.
- [5] Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128(S2):37-40. doi:10.1007/s00508-015-0931-3.
- [6] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11). doi:10.2337/dci21-0043.
- [7] Chojnowski P, Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Cukrzyca – epidemiologia i patogeneza. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych*. 2009;6:420-428.
- [8] Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021;Volume 14:3567-3602. doi:10.2147/dmso.s319895.
- [9] Sieradzki J, Płaczkwicz-Jankowska E. Cukrzyca. *Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna*. Dostęp: 16.01.2023 r. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>.
- [10] Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. 100 YEARS OF INSULIN: Towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology*. 2022;252(3):R59-R70. doi:10.1530/joe-20-0596.
- [11] De Block C, Bailey C, Wysham C, Hemmingway A, Allen SE, Peleshok J. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(1):3-17. doi:10.1111/dom.14831.

- [12] Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Nowakowski A. Hormony Inkretynowe W Leczeniu Cukrzycy Typu 2 Część I: Wpływ Insulintropowych Hormonów Jelitowych (Inkretyn) Na Metabolizm Glukozy. *Endokrynologia Polska*. 2007;58(6):522-528. Dostęp: 14.02.2023 r. https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/viewFile/25594/20418.
- [13] Syed YY. Tirzepatide: First Approval. *Drugs*. 2022;82(11):1213-1220. doi:10.1007/s40265-022-01746-8.
- [14] Farzam K, Patel P. Tirzepatide. National Center for Biotechnology Information. Opublikowano: 24.11.2022 r. Dostęp 26.02.2023 r. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36251836/>.
- [15] Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules*. 2022;27(13):4315. doi:10.3390/molecules27134315.
- [16] HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - MOUNJARO™ (tirzepatide) Injection, for subcutaneous use. Dostęp 16.02.2023 r. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213871s000lbl.pdf.
- [17] Tirzepatide. DrugBank Online. Dostęp 16.02.2023 r. <https://go.drugbank.com/drugs/DB15171>.
- [18] Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212]. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
- [19] FDA Approves Novel, Dual-Targeted Treatment for Type 2 Diabetes. FDA. Opublikowano 13.05.2022 r. Dostęp 16.02.2023 r. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-dual-targeted-treatment-type-2-diabetes>.
- [20] Mounjaro, INN-tirzepatide - ANEKS I CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO. European Medicines Agency. Opublikowano: 25.11.2022 r. Dostęp 16.02.2023 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>.

- [21] EMA. Mounjaro - European Medicines Agency. European Medicines Agency. Opublikowano: 18.07.2022 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>.
- [22] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. Opublikowano: 04.06.2022 r. doi:10.1056/nejmoa2206038.
- [23] Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/nejmoa2107519.
- [24] Vadher K, Patel H, Mody R, et al. Efficacy of tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus semaglutide 2 mg in patients with type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison. *Diabetes, Obes Metab*. 2022;24(9):1861-1868. doi:10.1111/dom.14775.
- [25] Ryan DH. Next generation antiobesity medications: Setmelanotide, semaglutide, tirzepatide and bimagrumab: What do they mean for clinical practice? *J Obes Metab Syndr*. 2021;30(3):196-208. doi:10.7570/JOMES21033.
- [26] Azuri J, Hammerman A, Aboalhasan E, Sluckis B, Arbel R. Tirzepatide versus semaglutide for weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus: A value for money analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2022;(December):1-4. doi:10.1111/dom.14940.
- [27] Jung HN, Jung CH. The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against Obesity: STEP or SURPASS? *J Obes Metab Syndr*. 2022;31(1):28-36. doi:10.7570/JOMES22012.
- [28] Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022;65(8):1251-1261. doi:10.1007/s00125-022-05715-4.
- [29] Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(6):938-946. doi:10.1111/dom.13979.

- [30] Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-545. doi:10.1001/jama.2022.0078.
- [31] Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10300):583-598. doi:10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
- [32] Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10313):1811-1824. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
- [33] Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *The Lancet*. 2018;392(10160):2180-2193. doi:10.1016/s0140-6736(18)32260-8.
- [34] Frias JP, Davies MJ, Rosentock J, et al. 84-LB: Efficacy and Safety of Tirzepatide vs. Semaglutide Once-Weekly as Add-On Therapy to Metformin in People with Type 2 Diabetes (SURPASS-2). *Diabetes*. 2021;70(Supplement 1):84-LB. doi:10.2337/db21-84-lb.
- [35] Van Loocke M, Battelino T, Tittel SR, et al. Lower HbA1c targets are associated with better metabolic control. *European Journal of Pediatrics*. 2021;180(5):1513-1520. doi:10.1007/s00431-020-03891-2.

INHIBITORY PCSK9, CZYLI NOWOCZESNA TERAPIA HIPOLIPEMIZUJĄCA

**Antoni Anczyk¹, Jacek Wysoczański¹, Radosław Dutczak^{2,4},
Jakub Ciesielka³, Zuzanna Witkowska⁴, Karolina Handzel⁵**

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Okulistyki, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
4. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
5. Studenckie Koło Naukowe Seksuologii przy Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa, Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Hiperlipidemia stanowi problem zdrowotny o zasięgu globalnym, przyjmujący charakter epidemii. Wiele osób na świecie zmaga się z następstwami hiperlipidemii, takimi jak miażdżycy i choroby sercowo-naczyniowe. Stanowią one jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na całym świecie. Obecnie stosowane terapie nie osiągają zadowalających efektów, dlatego poszukuje się coraz nowszych rozwiązań. Jednym z nich są inhibitory PCSK9, które wykazują dużą skuteczność w redukcji stężenia lipidów, szczególnie cholesterolu LDL. Ich działanie plejotropowe, skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa pozwalają na zrestrukturyzowanie terapii hipolipemizującej. Rodzi to duże nadzieje związane z ograniczeniem występowania chorób sercowo-naczyniowych na świecie.

Słowa kluczowe: hiperlipidemia, inhibitory PCSK9, miażdżycy, cholesterol LDL

Abstract: Hyperlipidemia is a global health problem taking the form of an epidemic. Many people in the world struggle with the consequences of hyperlipidemia, such as atherosclerosis and cardiovascular diseases. They are one of the most common causes of death worldwide. The currently used therapies do not achieve satisfactory results, which is why newer and newer solutions are being sought. One of them are PCSK9 inhibitors, which have great potential

to reduce lipid levels, especially LDL cholesterol. Their pleiotropic effect, effectiveness and high level of safety of use allow to restructure lipid-lowering therapy. This raises great hopes related to the reduction of the incidence of cardiovascular diseases in the world.

Key words: hyperlipidemia, PCSK9 inhibitors, atherosclerosis, LDL cholesterol

1. Wstęp

Współcześnie choroby cywilizacyjne stanowią coraz większe zagrożenie dla społeczeństwa. Jedną z chorób, która szczególnie przyczynia się do wielu zgonów na świecie, jest miażdżyca. Uczestniczy ona w patogenezie licznych chorób, między innymi choroby niedokrwiennej serca i udaru niedokrwienego mózgu ^[1]. Sam udar mózgu jest drugą co do częstości przyczyną śmierci i niepełnosprawności na świecie W 2016 roku na całym świecie odnotowano 13,7 miliona udarów, z których około 87% stanowiły udary niedokrwienne mózgu ^[2]. Hiperlipidemia jest jednym z najważniejszych czynników uczestniczących w patogenezie miażdżycy ^[3]. Leczenie i zapobieganie rozwojowi miażdżycy odbywa się na wielu polach, od wdrożenia odpowiedniej diety, ćwiczeń fizycznych, zmiany stylu życia aż po stosowanie farmakoterapii. Wynalezienie leków, jakimi są inhibitory PCSK9 (ang. proproteinconvertasesubtilisin/kexintype 9) może zrewolucjonizować terapię hipolipemizującą, przyczyniając się do znacznego postępu w walce z miażdżycą.

W poniższym rozdziale przybliżona zostanie tematyka miażdżycy i hiperlipidemii oraz omówione zostanie wykorzystanie inhibitorów PCSK9 w terapii hipolipemizującej.

2. Miażdżyca

Patogeneza miażdżycy jest bardzo złożona i składa się na nią wiele czynników. Uważa się, że jest między innymi spowodowana czynnikami genetycznymi i środowiskowymi ^[4]. Rozwój miażdżycy rozpoczyna się już w życiu płodowym, jednak, aby rozwinęły się kliniczne powikłania, potrzeba, co najmniej kilkudziesięciu lat trwania procesu ^[5]. Znany jest cały szereg czynników mających wpływ na rozwój tej choroby, między innymi: hiperlipidemia, wysokie ciśnienie krwi, palenie tytoniu, cukrzyca, nadwaga lub otyłość, brak wysiłku fizycznego, nieodpowiednia dieta, wiek, stres, alkohol ^[6]. Kumulacja czynników ryzyka prowadzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego naczyń tętniczych, który odgrywa kluczową rolę w progresji choroby ^[4].

Rola cząsteczek LDL (ang. low-densitylipoprotein) w rozwoju miażdżycy została potwierdzona i dowiedziono, że obniżenie poziomu cholesterolu LDL powoduje zmniejszenie występowania powikłań sercowo-naczyniowych miażdżycy^[7].

2.1. Epidemiologia miażdżycy

Miażdżycy jest przyczyną chorób sercowo-naczyniowych, które stanowią główną przyczynę zgonów na całym świecie. Do powikłań miażdżycy zaliczamy chorobę niedokrwienna serca (pierwsza przyczyna zgonów na świecie^[8]) i udar niedokrwienny mózgu (trzecia z kolei przyczyna zgonów na świecie^[8]). W 2013 roku wskaźnik śmiertelności na świecie wyniósł 247,9 zgonów na 100 000 osób, co stanowi 84,5% zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i 28,2% zgonów z jakiegokolwiek przyczyny^[8]. Pomimo spadku wskaźników umieralności standaryzowanych względem wieku, jaki odbył się w latach 1990-2010 na całym świecie, bezwzględna liczba zgonów z powodu miażdżycy znacznie wzrosła od 1990 r. Szacuje się, że w najbliższych latach obciążenie opieki zdrowotnej miażdżycą będzie rosło, co ma związek ze starzeniem się populacji oraz zmianami stylu życia^[8]. Problem miażdżycy należy traktować, jako poważną epidemię zagrażającą zdrowiu publicznemu. Stwarza to potrzebę poszukiwania nowych rozwiązań dla redukcji czynników ryzyka choroby oraz nowoczesnych terapii farmakologicznych, takich jak inhibitory PCSK9.

3. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia jest najczęściej definiowana, jako podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego na czczo, które może być dodatkowo powiązane z podwyższonym stężeniem trójglicerydów^[9]. Jest ona powszechnie występującym zaburzeniem metabolicznym, które znacząco zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych^[10]. Istnieje wiele przyczyn rozwoju hiperlipidemii. Dowiedziono dodatkowo korelacji między innymi z wiekiem, wskaźnikiem BMI, spożyciem alkoholu i dietą bogatą w tłuszcza^[11]. Jedną z przyczyn podwyższonego stężenia lipidów w organizmie są również schorzenia pacjenta. Są to między innymi cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek i niedoczynność tarczycy^[11]. Ważną rolę w rozwoju hiperlipidemii mają ponadto uwarunkowania genetyczne, z których jednym z najczęstszych jest hipercholesterolemia rodzinna^[12]. Patogeneza stanu, jakim jest hiperlipidemia jest wysoce złożona i uczestniczy w niej wiele mechanizmów

komórkowych, co umożliwi zastosowanie różnorodnych terapii, najczęściej farmakologicznych, oraz poszukiwanie coraz nowszych leków, które umożliwią poprawę stanu pacjentów.

3.1. Epidemiologia zaburzeń lipidowych

Zaburzenia gospodarki lipidowej, do których należy hiperlipidemia, stanowią globalny problem. Szacunki WHO wskazują na występowanie podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego w osoczu osób w wieku ≥ 25 lat w 2008 roku u około 39% ^[13]. Ponadto jedna trzecia zgonów spowodowanych chorobą niedokrwienną serca lub udarem niedokrwiennym była związana z podwyższonymi osoczymi stężeniami LDL i cholesterolu ^[13]. Według badania NATPOL 2011, w samej tylko Polsce hipercholesterolemia występuje u 61% Polaków między 18 a 79 rokiem życia, co przekłada się na 18 mln osób ^[14]. Podwyższone wartości lipidów w osoczu są głównie kojarzone ze społeczeństwami o wysokich dochodach, jednak coraz częściej obserwuje się wzrostowe trendy i większe rozpowszechnienie tych zaburzeń wśród społeczeństw krajów rozwijających się. W Europie rysuje się podział na strefę zachodnią i wschodnią; w tej pierwszej w ciągu ostatnich 40 lat odnotowano średnie zmniejszenie stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu nie-HDL w osoczu o około 1 mmol/l. Ogółem w Europie zachodniej dla choroby niedokrwiennej serca odnotowano około 60% redukcję śmiertelności standaryzowanej (z 149,17 w 1990 r. do 59,63 w 2019 r.) ^[13]. W Europie wschodniej obserwuje się znacznie wyższą śmiertelność związaną z wysokimi poziomami cholesterolu LDL ^[13]. W Polsce (między rokiem 2013 a 2014) 77,2% dorosłych miało dyslipidemię, z czego 67% miało hipercholesterolemię ^[13].

4. Terapia hiperlipidemii

Leczenie nieprawidłowego stężenia lipidów w osoczu jest trudnym zadaniem, a terapia wpływa na wiele aspektów życia pacjentów. Leki hipolipemizujące stanowią ważny element terapii, ale najczęściej są stosowane w drugim rzucie leczenia, w przypadku, jeśli nie udaje się osiągnąć zadowalających efektów za pomocą odpowiedniej diety i zmiany stylu życia ^[15]. Redukcja masy ciała jest pożądana, gdyż na każde 10 kg ubytku masy ciała obserwuje się spadki stężeń trójglicerydów i LDL-C odpowiednio o 19 mg/dl i 7,7 mg/dl. Dieta powinna być wzbogacona o spożycie fitosteroli oraz błonnika, które zmniejszają stężenia zarówno trójglicerydów jak i LDL-C ^[16]. Aktywność

fizyczna jest jednym z ważniejszych filarów terapii, pełniąc rolę w profilaktyce i leczeniu hiperlipidemii. Dowiedziono, że wysiłek fizyczny zmniejsza stężenia cholesterolu i LDL-C w osoczu. Kluczowe jest plejotropowe działanie ćwiczeń fizycznych, ponieważ nie tylko zmniejszają stężenia lipidów w osoczu, ale prowadzą również do spadku masy ciała oraz poprawy wydolności układu krążeniowo-oddechowego. Przekłada się to nie tylko na spadek ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, ale i innych, takich jak cukrzyca typu 2^[17], która silnie predysponuje do wystąpienia miażdżycy^[18].

Obecnie lekarze mają do dyspozycji cały szereg leków, które mogą zostać wykorzystane w terapii. Do ich głównych grup zaliczamy statyny, pochodne kwasu fibrynowego, żywice wiążące kwasy żółciowe oraz inhibitory wchłaniania cholesterolu^[19]. Europejskie wytyczne dotyczące leczenia hiperlipidemii z 2019 roku zalecane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą ustaliły docelowe poziomy stężeń cholesterolu dla poszczególnych grup pacjentów w zależności od stopnia ryzyka. Dla grupy bardzo wysokiego ryzyka jest to <55 mg/dl, dla wysokiego ryzyka <70 mg/dl, a dla niskiego <115 mg/dl. Stężenia frakcji LDL u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka należy obniżyć do <55 mg/dl i co najmniej 50% wartości wyjściowej, a u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka do <70 mg/dl i również, o co najmniej 50% wartości wyjściowej^[20]. Przed wdrożeniem farmakoterapii należy zebrać dokładny wywiad lekarski i zlecić wykonanie odpowiednich badań między innymi: stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL-C, LDL-C, próby wątrobowe, parametry nerkowe i kinazę kreatynową. Ważne jest również wykluczenie cukrzycy oraz niedoczynności lub nadczynności tarczycy. Lekiem pierwszego wyboru są statyny^[21].

Dowiedziono, że statyny stosowane w maksymalnych dawkach powodują regresję zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych^[22]. Ich działania niepożądane obejmują: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie ryzyka wystąpienia cukrzycy, miopatia z częstością występowania od 1,5% do 10%, bóle brzucha, zaparcia, wzdęcia, nudności, bóle głowy, zmęczenie, biegunka^[23, 24, 25]. Z tego względu są one często odstawiane przez pacjentów, co znacząco rzutuje na sukces terapeutyczny postępowania. W razie nietolerancji statyn można rozważyć stosowanie ezetymibu lub sekwestrantów kwasów żółciowych^[21]. Ezetymib powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, dlatego należy zachować szczególną ostrożność przyłączeniu go ze statynami^[26]. Natomiast sekwestranty mogą powodować: nudności, wzdęcia, bóle brzucha, zaostrenie hemoroidów oraz zaparcia^[25].

U pacjentów, u których terapia nie osiągnęła pożądaných efektów (najczęściej stężenie LDL-C poniżej 70 mg/dl) zaleca się terapię skojarzoną, w której wykorzystuje się różnorakie połączenia leków [25]. Częstość jest potrzebą zastosowania aż potrójnej terapii u pacjentów z bardzo wysokim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, aby uzyskać zamierzone cele terapeutyczne. Rozkład zależności obniżania stężenia cholesterolu LDL od użytych leków prezentuje się następująco: umiarkowane dawki statyn obniżają poziom cholesterolu LDL o 30%, duże dawki statyn o 50%, inhibitory PCSK9 o 60%, umiarkowane dawki statyn w połączeniu z ezetymibem o 50%, duże dawki statyn w połączeniu z ezetymibem o 65%, duże dawki statyn w połączeniu z inhibitorem PCSK9 o 75%, umiarkowane dawki statyn w połączeniu z ezetymibem i inhibitorem PCSK9 o 80%, duże dawki statyn w połączeniu z ezetymibem i inhibitorem PCSK9 o 85% [20]. Wadami terapii skojarzonej są kumulujące się interakcje lekowe oraz większa liczba porcji leków, jakie musi przyjmować pacjent, co może utrudniać osiągnięcie dobrej adherencji terapeutycznej. Dane z badania NATPOL 2011 pokazują, że jedynie u 8% pacjentów w Polsce stosowane leczenie jest skuteczne [14]. Świadczy to o potrzebie rewizji dotychczasowych terapii hipolipemizujących oraz potrzebie wypracowania nowych schematów leczenia w celu poprawy skuteczności.

5. Inhibitory PCSK9

PCSK9, czyli konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna typu 9, została odkryta w 2001 roku, a w 2013 białko zostało w pełni scharakteryzowane przez zespół Nabila Seidaha [27]. Inhibitory PCSK9 także zostały wdrożone relatywnie niedawno. Mechanizm ich działania związany jest z metabolizmem cząsteczek LDL. Na powierzchni hepatocytów występują receptory LDL, które wiążą cząsteczki LDL z osocza. Powstały kompleks wchodzi następnie do hepatocytu, gdzie następuje odłączenie cząsteczki LDL. Receptor powraca na powierzchnię komórki, a cząsteczka LDL ulega degradacji w lizosomie. Uważa się, że każdy receptor LDL podlega takiemu cyklowi około 150 razy w ciągu swojego życia [28]. PCSK9 jest enzymem proteolitycznym, który przyłącza się do kompleksu złożonego z cząsteczki LDL i receptora dla LDL, znajdującego się w hepatocycie, uniemożliwiając rozpad kompleksu. Prowadzi to do jego degradacji w lizosomie. Dochodzi, zatem do przedwczesnej destrukcji receptorów dla LDL, co przekłada się na podwyższenie stężenia LDL-C w osoczu, ponieważ zmniejsza się wychwytywanie cząsteczek LDL-C. Tym samym

dochodzi do zwiększenia stężeń lipidów w osoczu, co koreluje z rozwojem hiperlipidemii. Zastosowanie inhibitora PCSK9 powoduje związanie wolnego PCSK9, co zapobiega łączeniu się PCSK9 z receptorem dla LDL, zwiększając tym samym wychwyty cząsteczek LDL-C. W efekcie dochodzi do spadku ich stężenia w osoczu. Obecnie na rynku istnieją dwa inhibitory PCSK9 dopuszczone do użytku, alirokumab i ewolokumab. Oba są przeciwciałami monoklonalnymi. Nie są metabolizowane w wątrobie i nerkach, dzięki czemu mogą być stosowane u pacjentów ze współistniejącą niewydolnością tych narządów. Drogą podania leku są iniekcje podskórne. Okres półtrwania jest stosunkowo długi, co ogranicza ilość zastrzyków do jednego, podawanego raz na 2 lub 4 tygodnie [28]. Dla niektórych pacjentów może być to zaletą, ponieważ nie muszą pamiętać o konieczności codziennego przyjęcia leku, natomiast dla pacjentów mających problem z samodzielnym wykonaniem iniekcji może to stanowić przeszkodę w korzystaniu z terapii.

5.1. Działania niepożądane inhibitorów PCSK9

Każdy lek wywiera nieobojętny wpływ na organizm, inhibitory PCSK9 nie są wyjątkiem pod tym względem. Do ich działań niepożądanych zalicza się ból mięśni (częstość występowania 27,2%), ból pleców (12 %), zapalenie nosogardła (9,3 %), ból głowy (9,2 %), infekcje górnych dróg oddechowych (9 %), objawy grypopodobne (7,5 %), ból stawów (7 %), wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej powyżej górnej granicy normy (6 %) [20]. Zdecydowanie najczęstszym działaniem niepożądanym są reakcje i odczyny miejscowe w miejscu iniekcji leku, znaczna ich wielkość jest jednak łagodna i nie powoduje znaczących komplikacji [29]. Jednym z bardziej nurtujących środowisko naukowe aspektów działania inhibitorów PCSK9 była ich rzekoma predyspozycja do zwiększania ryzyka wystąpienia cukrzycy, zostało to jednak obalone [30]. Podczas stosowania przeciwciał monoklonalnych należy również pamiętać o odpowiedzi ze strony układu odpornościowego pacjenta, która prowadzi do powstania przeciwciał przeciwko danym lekom. Może to doprowadzić do redukcji efektu terapeutycznego i wystąpienia interakcji metabolicznych. Ewolokumab i alirokumab okazały się pod tym względem korzystne, gdyż zaobserwowano u nich bardzo niskie wskaźniki immunogenności. W badaniu prowadzonym przez Kosmas i in. z udziałem 4747 pacjentów, u 5,1% pacjentów leczonych alirokumabem rozwinęły się przeciwciała przeciwko cząsteczkom leku, nie wpłynęło to jednak w żadnym stopniu na jego skuteczność w obniżaniu poziomu LDL-C [29].

Podejrzewano również korelację pomiędzy użyciem inhibitorów PCSK9 a rozwojem zaburzeń funkcji poznawczych, jednak duża metaanaliza wykonana przez Raccach i in. nie wykazała związku między użyciem inhibitorów PCSK9 a wzrostem upośledzenia funkcji neurokognitywnych ^[31]. Inhibitory PCSK9 wydają się być, zatem skutecznymi lekami o korzystnym profilu bezpieczeństwa, jest to jednak grupa stosunkowo niedawno wprowadzona w obieg, istnieje zatem potrzeba ciągłych badań w celu wykrycia ewentualnych nowych działań niepożądanych.

5.2. Inhibitory PCSK9 w terapii hipolipemizującej

Obecnie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych pozostaje znaczne nawet podczas leczenia statynami, które ciągle wiodą prym w terapii hipolipemizującej. Wdrożenie inhibitorów PCSK9 stanowi zatem ważny krok w stronę rozwiązania tego problemu. Głównym działaniem inhibitorów PCSK9 jest obniżanie poziomu LDL-C co prowadzi do poprawy stanu tętnicznych naczyń krwionośnych i stanowi profilaktykę przed pogłębieniem się miażdżycy ^[32]. Inhibitory PCSK9 wykazują działanie plejotropowe, do którego zaliczamy między innymi: efekt przeciwutleniający, hamowanie procesu zapalnego, ograniczanie akumulacji komórek układu odpornościowego w blaszce miażdżycowej, hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych, zmniejszenie reaktywności płytek krwi, wzrost wrażliwości płytek krwi na działanie aspiryny ^[33, 34]. Redukcja LDL zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe, zachowana jest zatem korelacja celu terapeutycznego- im większe ryzyko, tym większa powinna być redukcja stężenia LDL. Inhibitory PCSK9 mogą powodować dodatkową redukcję stężenia cholesterolu na poziomie około 60% w porównaniu ze statynami ^[35]. W badaniu ODYSSEY Outcomes16 prowadzonym przez około 3 lata u 19 000 pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym porównano alirokumab skojarzony ze statyną z samą statyną w maksymalnej tolerowanej dawce. Stężenia LDL plasowały się następująco ^[36]: w grupie alirokumab skojarzony ze statyną wyniosły 53,3 mg/dl, a w grupie samej statyny 101,4 mg/dl. W grupie alirokumab skojarzony ze statyną zaobserwowano znacznie niższy odsetek poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zaobserwowano również spadek liczby zgonów z jakiegokolwiek przyczyny o 15% ^[36]. W randomizowanym badaniu klinicznym GLAGOV, w którym udział brało 968 pacjentów z chorobą wieńcową, zastosowano leczenie ewolokumabem i statynami lub podawano placebo i statyny przez 76 tygodni. Dokonano oceny poziomu cholesterolu LDL

oraz objętość blaszki miażdżycowej. W grupie ewolokumabu zaobserwowano niższe stężenie cholesterolu LDL- (36,6 mg/dl) w porównaniu do grupy placebo (93,0 mg/dl). W grupie ewolokumabu nastąpiło zmniejszenie procentowej objętości blaszki miażdżycowej (-95%) podczas gdy w grupie placebo odnotowano wzrost objętości blaszki (+0,05) ^[37]. W kolejnym badaniu, FOURIER, w którym sprawdzano skuteczność ewolokumabu w porównaniu z terapią statynami, wykazano obniżenie stężenia cholesterolu LDL do mediany 30 mg/dl w grupie ewolokumabu oraz zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo naczyniowych ^[38]. Nie udowodniono również istotnej różnicy między badanymi grupami pod względem działań niepożądanych (między innymi cukrzycy i zaburzeń neurokognitywnych), zwiększona natomiast była liczba reakcji niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia dla ewolokumabu. Zastosowanie inhibitorów PCSK9 jawi się zatem jako dobra alternatywa i dodatek do standardowego leczenia jakie stosowano do tej pory. Nie określono jeszcze konkretnych sytuacji, w których zastosowanie inhibitorów PCSK9 przyniesie największe korzyści, a wytyczne z poszczególnych krajowych towarzystw naukowych często różnią się od siebie. Ze względu na krótki okres dostępności inhibitorów PCSK9 na rynku nie udało się wypracować jednolitego podejścia do zastosowania takiej terapii. UK National Institute for Health and Care Excellence zaleca stosowanie inhibitorów PCSK9 u osób z pierwotną hipercholesterolemią rodzinną lub dyslipidemią mieszaną, u których występuje wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, gdzie stężenie cholesterolu LDL przekracza 72 mg/dl. Rozważa się także taką terapię u osób z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i stężeniem cholesterolu LDL powyżej 63 mg/dl ^[39]. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe zalecają stosowanie inhibitorów PCSK9 u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których pomimo zastosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny razem z ezetymibem ciągle nie udaje się osiągnąć ponad 50% redukcji poziomu LDL-C ^[40]. Pomimo, że statyny pozostają podstawową terapią hipolipemizującą wielu pacjentów nie osiąga zalecanego docelowego poziomu LDL-C, dlatego pokłada się duże nadzieje w wykorzystaniu inhibitorów PCSK9. W porównaniu do innych leków uzyskują one znacznie lepsze wyniki terapeutyczne. Ezetymib, jako terapia uzupełniająca leczenia statynami, zapewnia dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 19-23%, podczas gdy inhibitory PCSK9- 54-59% ^[41]. Pewną przeszkodą w powszechnym użyciu inhibitorów PCSK9 jest ich wysoki koszt. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych cena terapii jednego pacjenta przez rok wyniosłaby 14 000\$ ^[42]. Mało który pacjent byłby w stanie sfinansować koszt

takiej terapii samodzielnie, a koszty refundacji dla systemu ochrony zdrowia również byłyby obciążające. Istnieje jednak nadzieja, że podobnie jak z większością leków, wraz z upływem czasu ich cena spadnie, co poprawi stosunek ceny do wydajności terapeutycznej. Na dzień dzisiejszy inhibitory PCSK9 powinny być stosowane, jako terapia drugiego lub trzeciego rzutu tylko u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Można także rozważyć ich zastosowanie, jeśli nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C przy pomocy statyn i/lub ezetymibu ^[41]. Nie ulega wątpliwości, że gdy spadnie cena tej grupy leków, będzie można rozszerzyć jej użycie na znacznie szerszy krąg pacjentów.

6. Podsumowanie

Inhibitory PCSK9 są skutecznymi lekami stosowanymi w terapii hiperlipidemii. Ich działanie plejotropowe oraz korzystny profil bezpieczeństwa dają nadzieję na pomoc w rozwiązaniu globalnego problemu chorób sercowo-naczyniowych. Efekt hipolipemizujący inhibitorów PCSK9 może znacznie przyczynić się do redukcji wystąpienia groźnych powikłań miażdżycy. Użycie tej grupy leków u coraz większej liczby pacjentów daje szansę na ich popularyzację na rynku oraz spadek ceny, co przełoży się na większą dostępność dla społeczeństwa. Leki te są jednak wynalazkiem stosunkowo niedawnym, dlatego istnieje ciągła potrzeba prowadzenia dalszych badań nad ich działaniami i efektywnością.

Referencje

- [1] Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *CirculationResearch*. 2016;118(4):535-546. doi:10.1161/circresaha.115.307611.
- [2] Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Supplement 2):S6—S16. doi:10.1212/wnl.0000000000012781.
- [3] Miao J, Zang X, Cui X, Zhang J. Autophagy, Hyperlipidemia, and Atherosclerosis. W: *Autophagy: Biology and Diseases*. Springer Singapore; 2020:237-264. doi:10.1007/978-981-15-4272-5_18.

- [4] Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathology International*. 2022;72(3):151-160. doi:10.1111/pin.13202.
- [5] Hong YM. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *KoreanCirculationJournal*. 2010;40(1):1. doi:10.4070/kcj.2010.40.1.1.
- [6] Rafeian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927-946.
- [7] Guijarro C, Cosín-Sales J. Colesterol LDL y aterosclerosis: evidencias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021;33:25-32. doi:10.1016/j.arteri.2020.12.004.
- [8] Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C i in. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Archives of Medical Research*. 2015;46(5):328-338. doi:10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
- [9] Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *PrimaryCare: Clinics in Office Practice*. 2013;40(1):195-211. doi:10.1016/j.pop.2012.11.003.
- [10] Yao YS, Li TD, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19(1).doi:10.1186/s12944-019-1171-8.
- [11] Shun CH, Yuan TH, Hung SH, Yeh YP, Chen YH, Chan CC. Assessment of the hyperlipidemia risk for residents exposed to potential emitted metals in the vicinity of a petrochemical complex. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021. doi:10.1007/s11356-021-12642-1.
- [12] Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiology Clinics*. 2015;33(2):169-179. doi:10.1016/j.ccl.2015.01.001.
- [13] Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(10):689-700. doi:10.1038/s41569-021-00541-4.
- [14] Wożakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Mamcarz A i in. Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland — 2nd Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac

- Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiologia Polska*. 2014;847-853. doi:10.5603/kp.2014.0182.
- [15] NAKASHIMA Y. Treatment of Hyperlipidemia. *Internal Medicine*. 2000;39(10):765-772. doi:10.2169/internalmedicine.39.765.
- [16] Li YH, Ueng KC, Jeng JS i in. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017;116(4):217-248. doi:10.1016/j.jfma.2016.11.013.
- [17] He N, Ye H. Exercise and Hyperlipidemia. W: *Physical Exercise for Human Health*. Springer Singapore; 2020:79-90. doi:10.1007/978-981-15-1792-1_5.
- [18] Hurst RT, Lee RW. Increased Incidence of Coronary Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Management. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(10):824. doi:10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00010.
- [19] Shattat GF. A Review Article on Hyperlipidemia: Types, Treatments and New Drug Targets. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2014;7(2):399-409. doi:10.13005/bpj/504.
- [20] Grześk G, Dorota B, Wołowicz Ł i in. Safety of PCSK9 inhibitors. *Biomed Amp Pharmacother*. 2022;156:113957. doi:10.1016/j.biopha.2022.113957.
- [21] Fischer S, Schatz U, Julius U. Practical recommendations for the management of hyperlipidemia. *Atherosclerosis Supplements*. 2015;18:194-198. doi:10.1016/j.atherosclerosisup.2015.02.029.
- [22] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I i in. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA*. 2006;295(13):1556. doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002.
- [23] Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovascular Research*. 2022. doi:10.1093/cvr/cvac020.
- [24] Auer J, Sinzinger H, Franklin B, Berent R. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;23(1):88-110. doi:10.1177/2047487314550804.

- [25] Hou R, Goldberg AC. Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol: Statins, Ezetimibe, Bile Acid Sequestrants, and Combinations: Comparative Efficacy and Safety. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2009;38(1):79-97. doi:10.1016/j.ecl.2008.11.007.
- [26] Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Ezetimibe-associated adverse effects: what the clinician needs to know. *International Journal of Clinical Practice*. 2007;62(1):88-96. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01592.x.
- [27] Ahamad S, Mathew S, Khan WA, Mohanan K. Development of small-molecule PCSK9 inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drug Discov Today*. 2022. doi:10.1016/j.drudis.2022.01.014.
- [28] Roth EM, Davidson MH. PCSK9 Inhibitors: Mechanism of Action, Efficacy, and Safety. *RevCardiovasc Med*. 2018;19(S1):31-46. doi:10.3909/ricm19s1s0002.
- [29] Kosmas CE, Skavdis A, Sourlas A i in. Safety and Tolerability of PCSK9 Inhibitors: Current Insights. *ClinPharmacol*. 2020; Vol. 12:191-202. doi:10.2147/cpaa.s288831.
- [30] Monami M, Sesti G, Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *DiabetesObesMetab*. 2019;21(4):903-908. doi:10.1111/dom.13599.
- [31] Hirsh Raccah B, Yanovsky A, Treves N i in. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) inhibitors and the risk for neurocognitive adverse events: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Int J Cardiol*. 2021;335:7-14. doi:10.1016/j.ijcard.2021.04.025.
- [32] Pasta A, Cremonini AL, Pisciotta L i in. PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):353-363. doi:10.1080/14656566.2019.1702970.
- [33] Karagiannis AD, Liu M, Toth PP i in. Pleiotropic Anti-atherosclerotic Effects of PCSK9 Inhibitors From Molecular Biology to Clinical Translation. *CurrAtheroscler Rep*. 2018;20(4). doi:10.1007/s11883-018-0718-x.

- [34] Barale C, Bonomo K, Noto F i in. Effects of PCSK9 inhibitors on platelet function in adults with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2017;263:e30-e31. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.119.
- [35] Corrigendum to: 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *EurHeart J*. 2017;39(22):2105. doi:10.1093/eurheartj/ehx648.
- [36] Ferrari F, Stein R, Motta MT, Moriguchi EH. PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol*. 2019. doi:10.5935/abc.20190029.
- [37] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T i in. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. *JAMA*. 2016;316(22):2373. doi:10.1001/jama.2016.16951.
- [38] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC i in. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/nejmoa1615664.
- [39] Mayor S. NICE recommends PCSK9 inhibitors for patients not responding to statins. *BMJ*. 2016;i2609. doi:10.1136/bmj.i2609.
- [40] Landmesser U, John Chapman M, Farnier M i in. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *EurHeart J*. 2016;ehw480. doi:10.1093/eurheartj/ehw480.
- [41] Lin JL, Huang PH, Yeh HI, Li YH. Appropriate Use of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Comparison of Recommendations from Different Guidelines or Consensus Around the World. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36(5):403-408. doi:10.6515/ACS.202009_36(5).20200330B.
- [42] McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *J ManagCare Amp Spec Pharm*. 2016;22(6):641-653q. doi:10.18553/jmcp.2016.22.6.641.

SKUTECZNOŚĆ SEMAGLUTYDU W LECZENIU NADWAGI I OTYŁOŚCI

Martyna Żurek, Zofia Graca, Aleksandra Skowronek

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

Abstrakt: Nadwaga i otyłość to globalny problem zdrowotny, stanowiący główny czynnik ryzyka schorzeń takich jak: cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, choroby układu mięśniowo-szkieletowego i niektórych nowotworów. Semaglutyd to nowy lek zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków w celu leczenia nadwagi i otyłości. To analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Reguluje wydzielanie insuliny i glukagonu, poprawia glikemię oraz hamuje apetyt i przyjmowanie pokarmu. Zaobserwowano, że dodatkowo wywiera korzystny wpływ na organizm, wykraczający poza redukcję masy ciała. W publikacji przedstawiono różnorodne artykuły wielokierunkowo omawiające skuteczność semaglutylu w leczeniu otyłości. Przeanalizowano dawkowanie, drogę podania, stosowanie u osób bez zaburzeń glikemii, łączenie farmakoterapii ze zmianą stylu życia, trwałość efektu terapii, działania niepożądane i badania porównujące efekty z innymi substancjami odchudzającymi. Przytoczone publikacje wykazały, że semaglutyd jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu otyłości. To przełomowy lek, który stanowi szansę dla dużego odsetka społeczeństwa, które zmaga się z otyłością i jej konsekwencjami.

Słowa kluczowe: semaglutyd, nadwaga, otyłość, cukrzyca

Abstract: Overweight and obesity are a global health problem and a major risk factor for: diabetes, cardiovascular diseases, musculoskeletal diseases and some types of cancers. Semaglutide is a new drug approved by the Food and Drug Administration to treat overweight and obesity. It is an analog of human glucagon-like peptide-1 (GLP-1). It regulates the secretion of insulin and glucagon, improves glycemia and suppresses appetite and food intake. Additionally, the drug has a beneficial effect on the body, going beyond weight reduction. The publication presents a variety of articles discussing the effectiveness of semaglutide in the treatment of obesity in many directions. Dosage, route of administration, use without glycemic disorders, combining pharmacotherapy with lifestyle changes, durability of the effect, side effects and comparison with other slimming agents were analysed. The cited publications showed that semaglutide is effective and safe in the treatment of obesity. It is a breakthrough drug that offers an opportunity for a large percentage of the population struggling with obesity and its consequences.

Keywords: semaglutide, overweight, obesity, diabetes

1. Wprowadzenie

Według WHO nadwagę i otyłość definiuje się jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, które powoduje zagrożenie zdrowia. Wskaźnik masy ciała (BMI - body mass index) to wskaźnik wyrażający stosunek masy do wzrostu pacjenta, stosowany powszechnie w klasyfikacji nadwagi i otyłości. Należy pamiętać, że jest to najbardziej użyteczny tego typu parametr na poziomie populacyjnym, ale nie zawsze jest rzetelnym wskaźnikiem otłuszczenia pacjenta. Wycicha się go ze wzoru, gdzie w liczniku podaje się wagę osoby w kilogramach, a w mianowniku wzrost do kwadratu w metrach (kg/m^2). Za nadwagę uznaje się wartość wskaźnika powyżej $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ a powyżej $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ rozpoznaje się otyłość ^[1]. W 2016 r. zgodnie z ostatnimi danymi WHO, 39% populacji światowej miało nadwagę, a 13% otyłość. Wśród osób powyżej 18 roku życia średnie BMI w Polsce wynosiło 26,7 ^[2]. Tendencja pozostaje wzrostowa. Nadwaga i otyłość stanowią główny czynnik ryzyka rozwoju: chorób sercowo-naczyniowych (należących do najczęstszych przyczyn zgonów na świecie), cukrzycy, zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego (szczególnie choroby zwyrodnieniowej stawów) i niektórych nowotworów ^[1, 3]. Obniżenie BMI ma korzystny wpływ na zdrowie. Zmniejsza ryzyko wystąpienia wielu schorzeń, w tym cukrzycy typu II, nadciśnienia tętniczego, a nawet depresji ^[4, 5].

Główną przyczyną nadwagi i otyłości jest brak równowagi energetycznej między kaloriami spożytymi i wydatkowanymi przez organizm. Dlatego też podstawą postępowania w tych stanach jest modyfikacja diety i/lub wzrost aktywności fizycznej. Inne opcje leczenia włączają terapię psychologiczną, farmakoterapię i w ostateczności leczenie chirurgiczne ^[6]. Aktualnie dostępnych jest 5 substancji zatwierdzonej przez Agencję Żywności i Leków (FDA - Food and Drug Administration) do długotrwałego leczenia otyłości. Należą do nich: orlistat (doustnie), fentermina-topirammat (doustnie), bupropion-naltrekson (doustnie), liraglutyd (podskórnie codziennie) i semaglutyd (podskórnie cotygodniowo) ^[7]. Lorkaseryna została pierwotnie zatwierdzona, ale następnie wycofano ją z powodu podejrzeń o zwiększanie ryzyka zachorowań na niektóre nowotwory takie jak rak płuc czy nowotwór trzustki ^[8].

Semaglutyd dostępny jest pod nazwami handlowymi takimi jak: Ozempic, Wegovy czy Rybelsus. Przy czym dwa pierwsze leki występują w formie iniekcji, a ostatni tylko w postaci tabletek doustnych. W 2021 r. semaglutyd został zatwierdzony jako nowy lek, w dawce podtrzymującej 2,4 mg podskórnie co tydzień, w przewlekłej kontroli masy ciała. Zgodnie z informacjami

zawartymi na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA - European Medicines Agency) stosuje się go w połączeniu z dietą o obniżonej kaloryczności i zwiększoną aktywnością fizyczną. Wskazany jest u osób dorosłych z otyłością ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) lub nadwagą ($\geq 27 \text{ kg/m}^2$) współistniejącą z przynajmniej jednym schorzeniem powiązaniem np. wysokim ciśnieniem krwi, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, dyslipidemią, obturacyjnym bezdechem senny czy chorobami sercowo-naczyniowymi ^[9, 10].

Lek wywołuje szerokie zainteresowanie zarówno w gronie naukowym, jak i wśród pacjentów, na co wskazuje jego obecność na liście leków zagrożony niedostępnością ^[11]. Od dnia zatwierdzenia semaglutynu jako leku w kontroli masy ciała w bazie PubMed pojawiło się ponad 500 artykułów powiązanych. Celem pracy było podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących zastosowania semaglutynu w leczeniu nadwagi i otyłości. W poniższym artykule wykorzystano i przeanalizowano publikacje naukowe dostępne w bazach danych takich jak: PubMed, Google Scholar i Scopus.

2. Mechanizm działania semaglutynu

Semaglutyn w dawce 1 mg został pierwotnie zatwierdzony w 2017 r. do leczenia cukrzycy typu 2, jako alternatywa dla metforminy. To analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (glucagon-like peptide-1 - GLP-1), którego budowa pokrywa się z cząsteczką natywną w 94% ^[12]. GLP-1 należy do grupy inkretyn, czyli hormonów, które zwiększają uwalnianie insuliny poposiłkowo. Osłabione wydzielanie hormonów inkretynowych może brać udział w patofizjologii cukrzycy typu 2 i na ich podstawie stworzono wiele strategii jej leczenia ^[13]. Nie potwierdzono jednoznacznie związku niskiego poziomu GLP-1 z zaburzeniami metabolicznymi. Pojawiły się wyniki badań świadczące o obniżonym ^[14, 15], niezmienionym ^[16, 17], a nawet podniesionym ^[18] poziomie GLP-1 u osób z otyłością, upośledzoną tolerancją glukozy czy cukrzycą. Poparto więc tezę, że niski poziom GLP-1 nie jest cechą reprezentatywną w powyższych zaburzeniach ^[19, 20]. Jednak powszechnie uważa się, że zwiększenie stężenia GLP-1 jest skuteczną strategią leczenia otyłości i cukrzycy typu 2 ^[21, 22].

Semaglutyn, podobnie jako endogenny GLP-1, wybiórczo wiąże się z receptorem GLP-1 i go aktywuje. GLP-1R występuje w trzustce, układzie nerwowym, sercu, mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych, nerkach, przewodzie pokarmowym i układzie immunologicznym ^[23]. GLP-1 działa wielokierunkowo, natomiast w leczeniu otyłości najważniejszy jest jego wpływ

na apetyt i stężenie glukozy, co jest związane z aktywacją receptorów w trzustce i mózgu [24, 25].

Semaglutyd reguluje wydzielanie insuliny i glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. Poprawia kontrolę glikemii przez zmniejszanie stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłkach. Zmniejsza również jej stężenie przez opóźnianie w niewielkim stopniu opróżniania żołądka [26]. Przypuszcza się, że obniża syntezę glukozy w wątrobie [27]. Semaglutyd hamuje apetyt i przyjmowanie pokarmu, poprawia uczucie sytości, a także zmniejsza skłonność do przyjmowania tłustych, wysokokalorycznych posiłków, co istotnie przyczynia się do zmniejszenia masy ciała oraz tkanki tłuszczowej [28, 29]. Dodatkowo zaobserwowano, że analog GLP-1 wywiera korzystny wpływ na profil lipidowy, obniża ciśnienie krwi, zmniejsza stany zapalne i częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych [30, 31]. Przypuszcza się, że lek zapobiega powstawaniu i rozwojowi blaszki miażdżycowej [32].

3. Skuteczność semaglutylu

Najważniejsze programy badań klinicznych oceniające skuteczność semaglutylu, to STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) oraz SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes). W badaniach STEP oceniano wpływ semaglutylu podanego raz w tygodniu, podskórnie w dawce 2,4 mg pacjentom z otyłością. W pozostały dwóch badano wpływ dawki 1,0 mg stosowanej raz w tygodniu podskórnie - SUSTAIN lub doustnie - w przypadku badań PIONEER [33]. Wszystkie trzy programy wykazały skuteczność semaglutylu w redukcji masy ciała [34, 35, 36]. Doprowadziło to do zatwierdzenia preparatu semaglutylu przez Agencję Żywności i Leków jako leku na otyłość i nadwagę, aktualnie w dawce podtrzymującej 2,4 mg podskórnie raz w tygodniu.

Semaglutyd w dawce 2,4 mg wiąże się jedynie z niewielką poprawą parametrów glikemii w porównaniu z dawką 1,0 mg. Korzyści z zastosowania większej dawki są natomiast widoczne w kontekście leczenia otyłości. W badaniu STEP 2 1210 pacjentów podzielono na trzy grupy otrzymujące semaglutyd 2,4 mg, semaglutyd 1,0 mg lub placebo w połączeniu ze zmianą stylu życia. W 68. tygodniu średnia zmiana masy ciała wynosiła -9,6% dla dawki 2,4 mg, -7,0% dla dawki 1,0 mg i -3,4% w grupie z placebo. Pacjenci częściej uzyskiwali redukcję masy ciała o co najmniej 5%, stosując semaglutyd 2,4 mg niż placebo (68,8% i 28,5%). Różnicę widać także w porównaniu

semaglutytu 2,4 mg z semaglutydem 1,0 mg (68,8% oraz 57,1%). Podczas stosowania leku w wyższej dawce większa liczba badanych osiągnęła redukcję masy ciała o 10%, 15% czy 20% niż w grupach stosujących mniejszą dawkę lub placebo. W badaniu wykazano, że połączenie zmiany stylu życia z dawką 2,4 mg semaglutytu jest skuteczniejsze w redukcji masy ciała niż stosowanie dawki 1,0 mg lub placebo ^[37].

Prowadzone są też obserwacje uwzględniające różną drogę podania leku ^[35, 36]. W randomizowanym badaniu klinicznym, które ukończyło 583 pacjentów, porównano efekty uzyskane w 26. tygodniu od rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem doustnych preparatów semaglutytu raz dziennie w różnych dawkach (od 2,5 mg do 40 mg), preparatu podskórnego raz w tygodniu i placebo. Zmniejszenie masy ciała, w grupach otrzymujących lek doustnie, było zależne od dawki i wynosiło średnio: -2,1 kg (grupa 2,5 mg); -2,7 kg (grupa 5 mg); -4,8 kg (grupa 10 mg); -6,1 kg (grupa 20 mg); -6,9 kg (grupa 40 mg). Wśród pacjentów otrzymujących preparat podskórnie zmiana masy ciała wyniosła średnio -6,4 kg, a w grupie przyjmującej placebo -1,2 kg. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami stosującymi większe dawki doustne (20 mg i 40 mg) oraz grupą przyjmującą preparat podskórnie. Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem masy ciała o $\geq 5\%$ wynosił w grupie 20 mg 64%, w grupie 40 mg 71%, w grupie placebo 13%, a w grupie podskórnie stosowanego semaglutytu 66% ^[38]. Ponadto w badaniach programów SUSTAIN i PIONEER semaglutyd podany doustnie powodował taką samą utratę masy ciała jak empagliflozyna, a był skuteczniejszy niż sitagliptyna i liraglutyd. Natomiast preparat w zastrzykach był skuteczniejszy w leczeniu otyłości niż wszystkie inne badane leki, z którymi go porównano ^[39]. Doustna forma semaglutytu może być szansą dla osób z otyłością, które kwalifikują się do terapii farmakologicznej, ale nie chcą wykonywać regularnych zastrzyków. Bariera w wykonywaniu iniekcji jest jednym z najczęstszych problemów zgłaszanych przez pacjentów ^[40, 41]. W przypadku postaci doustnej konieczne jest zastosowanie znacznie wyższych dawek substancji. Brakuje przekonujących danych dotyczących korzystnego wpływu doustnej formy semaglutytu na układ sercowo-naczyniowy, co ogranicza jego możliwość wykorzystania ^[42].

Przeprowadzono dodatkowe badania w celu potwierdzenia skuteczności semaglutytu w odchudzaniu również u osób bez cukrzycy. Skupia się na tym program STEP. Także inne niezależne badania wskazują na dużą efektywność tej substancji u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy. Przeprowadzono podwójnie ślepe próby na 1961 dorosłych ze wskazaniami do stosowania semaglutytu (omówiono wcześniej), którzy nie chorowali na cukrzycę. Zostali oni

zrandomizowani do grup przyjmujących 2,4 mg semaglutylidu podskórnie lub placebo w połączeniu ze zmianą stylu życia. Wyniki oceniono w 68. tygodniu. Średnia zmiana masy ciała wyniosła -14,9% w grupie badawczej i -2,4% w grupie z placebo (z różnicą w leczeniu -12,4 punktu procentowego). Zmiana masy ciała w kilogramach wyniosła średnio -15,3 kg w grupie badawczej, a w kontrolnej -2,6 kg. Wywnioskowano, że semaglutyd w połączeniu ze zmianą stylu życia powoduje istotną klinicznie redukcję masy ciała u pacjentów z nadwagą lub otyłością, niechorujących na cukrzycę ^[43].

Pojawiają się pytania, czy stosowanie semaglutylidu w celu redukcji masy ciała, wymaga dodatkowej zmiany stylu życia. Wszystkie badania programu STEP obejmowały modyfikację stylu życia, ale tylko STEP 3 uwzględniało bardzo intensywne zmiany w tym niskokaloryczne odżywianie przez pierwsze 8 tygodni i następnie 30 tygodni terapii behawioralnej. Utrata masy ciała w grupie placebo (5,7%) była wyższa niż w innych badaniach programu (STEP 1 - 2,4%, STEP 2 - 3,4%, STEP 5 - 2,6%, STEP 6 - 2,1). Adekwatnie wyższej utraty wagi spodziewano się w grupie badawczej STEP 3 przyjmującej podskórnie semaglutyd. Zaskakujące było to, że całkowita utrata masy ciała w grupie przyjmującej lek w badaniu STEP 3 wyniosła 16%, co było zbliżonym, a nawet niższym wynikiem niż w pozostałych badaniach programu (STEP 1 - 14,9%, STEP 4 - 17,4%, STEP 5 - 15,2%, STEP 6 - 13,2%, STEP 8 - 15,8%) ^[34, 37, 44, 45, 46, 47, 48]. Lek może okazać się tak skuteczny, że odpowiednia strategia żywienia i aktywność fizyczna, nie wpłyną znacznie na osiągnięte rezultaty leczenia. Te wyniki nie mają jednak związku z długofalowymi korzyściami płynącymi ze zmiany stylu życia po zakończeniu farmakoterapii z użyciem semaglutylidu ^[49].

Powyższe wnioski prowadzą do analizy wyników uzyskanych przez pacjentów po zaprzestaniu terapii z wykorzystaniem semaglutylidu. Rozszerzenie badania STEP 1 miało na celu m.in. zbadanie masy ciała po odstawieniu wspomnianego leczenia. Po 68 tygodniach terapia (łącznie ze zmianą stylu życia) została przerwana. Dalsza analiza obejmowała 327 pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani z podstawowej części badania. Do 68. tygodnia (okres przyjmowania semaglutylidu) utrata masy ciała w grupie badawczej wyniosła 17,3%, a w grupie placebo 2,0%. Po zakończeniu terapii do 120. tygodnia obserwacji uczestnicy z grupy przyjmującej semaglutyd i z grupy placebo odzyskali odpowiednio 11,6 i 1,9 punktów procentowych utraconej wagi. Do tego ich kardiometaboliczne wyniki pogorszyły się i wróciły do stanu sprzed terapii. Wynika z tego, że do roku po odstawieniu podskórnych wstrzyknięć semaglutylidu połączonych ze zmianą stylu życia, uczestnicy badania odzyskali

około $\frac{2}{3}$ swojej wagi początkowej i utracili poprawę kardiometaboliczną ^[50]. Podobne wnioski wyciągnięto z badania STEP 4. Przez 20 tygodni uczestnicy otrzymywali podskórne zastrzyki semaglutynu. Następnie 803 osoby zrandomizowano, w stosunku 2:1, do grupy przyjmującej semaglutynę przez kolejne 48 tygodni i grupy, w której zmieniono lek na placebo. Przez cały okres trwania badania pacjenci utrzymywali zmianę stylu życia. Średnia zmiana masy ciała od 20. do 68. tygodnia wyniosła -7,9% przy kontynuacji leczenia i +6,9% po zmianie na placebo ^[51]. Przedstawione wyniki potwierdzają przewlekłość otyłości i trudność w utrzymaniu zredukowanej masy ciała po zakończeniu leczenia semaglutyną. Być może do utrzymania efektów terapii konieczne jest stałe przyjmowanie preparatu. Zdecydowanie potrzebna jest analiza potencjalnych metod utrzymania pozytywnych rezultatów leczenia po jego zakończeniu.

4. Działania niepożądane

Jako nowy lek semaglutynę jest intensywnie sprawdzany pod względem bezpieczeństwa i wystąpienia możliwych działań niepożądanych. Najczęstszymi skutkami ubocznymi terapii są łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Na podstawie danych z systemu zgłaszania działań niepożądanych FDA na przestrzeni lat 2018-2022 zidentyfikowano 5442 przypadki takich zdarzeń. Po przeprowadzeniu analizy wywnioskowano, że wiek pacjenta (18-65 lat) i masa ciała (>100 kg) mogą być związane z ciężkością pojawiających się zaburzeń. Ryzyko wystąpienia niepożądanych działań żołądkowo-jelitowych malało z upływem czasu stosowania leku ^[52].

Wyniki kilku badań przedklinicznych wywołały obawy, że semaglutynę indukuje zapalenie trzustki i zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzustki. Jednak większość badań wykluczyła takie związki przyczynowe ^[53].

W programie badań SUSTAIN w grupie badawczej pojawiły się 2 przypadki raka tarczycy, a 4 w programie PIONEER. Ze względu na rzadkość występowania tego nowotworu trudno do tej pory potwierdzić lub wykluczyć jego związek z przyjmowaniem semaglutynu ^[35, 54].

Przypadki kamicy żółciowej i/lub ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego pojawiły się w większości badań SUSTAIN. Te przypadki stanowiły jednak <1-5%, a w SUSTAIN 6 zaobserwowano, że odsetek tych incydentów był taki sam w grupach przyjmujących semaglutynę i placebo. Ponieważ potencjalny mechanizm tego oddziaływania nie jest jeszcze znany, istnieje możliwość,

że powyższe zaburzenia mogą być związane ze wstępnymi predyspozycjami występującymi w grupie otyłych pacjentów kwalifikowanych do terapii [31, 42, 55].

W badaniu SUSTAIN 6 odnotowano także wyższy odsetek powikłań retinopatii cukrzycowej w grupie przyjmującej lek (50 osób, 3%) w porównaniu z placebo (29 osób, 1,8%) [31, 42, 56].

W tym samym badaniu zaobserwowano u pacjentów występowanie ostrej niewydolności nerek, ale zaburzenie to pojawiało się z podobną częstością w grupie badawczej i placebo. Semaglutyd ma ogólnie pozytywny wpływ na czynność nerek m.in. zmniejsza progresję mikroalbuminurii i częstość nefropatii [42, 57, 58].

Odnotowano także, że semaglutyd może powodować wzrost akcji serca o około 2,75 uderzeń na minutę (bpm) w dawce 0,5 mg i 3,2 bpm w dawce 1,0 mg. Nie spowodowało to wzrostu liczby powikłań sercowych [31, 42].

Semaglutyd wywołuje głównie przemijające, łagodne lub umiarkowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Profil bezpieczeństwa semaglutylu jest podobny do profilu innych agonistów receptora GLP-1. Biorąc pod uwagę korzyści i potencjalne działania niepożądane wynikające z zastosowania leku, semaglutyd należy ocenić pozytywnie na podstawie dotychczasowych doniesień. Na kompletne dane należy jeszcze poczekać.

5. Porównanie semaglutylu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu otyłości

W bazach danych widnieje wiele artykułów porównujących skuteczność semaglutylu w redukcji masy ciała z innymi substancjami o właściwościach odchudzających. W jednym z artykułów przeglądowych na podstawie skuteczności podzielono leki na trzy grupy. Leki wywołujące łagodny efekt (<3,2% redukcji masy ciała) to: metformina, akarboza, empagliflozyna i eksenatyd. Do leków umiarkowanie skutecznych (redukcja masy ciała między 3,2% a 5%) zaliczono: kanagliflozynę, ertugliflozynę, dapagliflozynę i dulaglutyd. Natomiast semaglutyd, a także liraglutyd i tirzepatyd były najskuteczniejsze i zaliczono je do grupy silnej (redukcja powyżej 5%) [59].

W badaniu STEP 8 porównano siłę działania semaglutylu i liraglutylu. Średnia zmiana masy ciała wyniosła odpowiednio -15,8% i -6,4% dla podanych leków. Uczestnicy mieli znacznie większe szanse na osiągnięcie 10%≤; 15%≤ i 20%≤ utraty masy ciała przy użyciu semaglutylu w porównaniu z liraglutylem. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego zgłaszało

84,1% pacjentów stosujących semaglutyd i 82,7% pacjentów stosujących liraglutyd ^[48].

Tirzepatyd to agonista receptora GLP-1, ale także receptora GIP (glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego). Nie został jeszcze zatwierdzony w leczeniu otyłości. Nie mniej jednak w badaniu, w którym wzięło udział 1879 pacjentów, okazał się skuteczniejszy od semaglutynu. Tirzepatyd w każdej dawce powodował większą średnią redukcję masy ciała (5 mg –7,6 kg; 10 mg - -9,3 kg; 15 mg - -11,2 kg) niż semaglutyd 1,0 mg (-5,7 kg). Odsetek zdarzeń niepożądanych był podobny we wszystkich czterech grupach. Wynika stąd, że semaglutyd to jeden z najsilniejszych leków na otyłość, ale być może nie najsilniejszy ^[60].

6. Podsumowanie

W ostatnich dekadach otyłość stała się problemem globalnym, który wciąż narasta. Oczywiście jest, że najlepszym rozwiązaniem tego problemu jest skuteczna profilaktyka - odpowiednie odżywianie oraz aktywność fizyczna. Nie mniej jednak są osoby predysponowane do otyłości czy takie, które mimo prób, mają trudności z redukcją masy ciała nagromadzonej we wcześniejszym okresie życia. Dla takich osób przeznaczony jest semaglutyd.

Wszystkie badania przytoczone w powyższym artykule potwierdzają skuteczność semaglutynu jako leku silnie odchudzającego. Dowodem siły jego działania są badania świadczące, że zmiana stylu życia nie ma znacznego wpływu na wyniki terapii. Co więcej, ma on korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, co dodatkowo poprawia stan osób z otyłością. Jest bezpieczny, nie powoduje częstych, ciężkich działań niepożądanych. Prawdopodobnie nie jest najsilniejszą substancją o działaniu odchudzającym, jednak nie to powinno stanowić główny kierunek przyszłych obserwacji, gdyż w większości przypadków jego działanie jest wystarczające. Natomiast problematyczne jest to, że po zakończeniu terapii pacjenci mają tendencję do powrotu do wyjściowej masy ciała przed rozpoczęciem leczenia. Dalszy kierunek badań powinien skupić na poprawie trwałości efektu farmakoterapii i obserwacji odległych działań niepożądanych, gdyż na razie nie posiadamy wyników badań o długim okresie trwania.

Kierując pacjenta na terapię z wykorzystaniem semaglutynu, należy zwrócić szczególną uwagę na wskazania, ponieważ lek ten jest w ostatnim czasie silnie nadużywany przez osoby, które nie kwalifikują się do jego stosowania. Takie działania przyczyniają się do deficytu semaglutynu w aptekach

i trudności w dostępności dla pacjentów, którzy faktycznie go potrzebują i mogliby czerpać z niego realne, medycznie korzyści. Co więcej, lekarz prowadzący powinien poinformować pacjenta o działaniu leku i skupić się na holistycznym podejściu do terapii, by w trakcie przyjmowania substancji, z powodu braku łaknienia nie wywołać niedożywienia i by jednocześnie uzyskać trwałą redukcję masy ciała po zakończeniu farmakoterapii. Semaglutyd to przełomowy lek, który stanowi szansę dla dużego odsetka społeczeństwa, które zmagają się z otyłością i jej konsekwencjami.

Referencje

- [1] Obesity. World Health Organization. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1. Accessed February 19, 2023.
- [2] Mean Bmi (kg/m²) (age-standardized estimate). World Health Organization. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/mean-bmi-\(kg-m-\)-\(age-standardized-estimate\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/mean-bmi-(kg-m-)-(age-standardized-estimate)). Accessed February 19, 2023.
- [3] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21). doi:10.1161/cir.0000000000000973.
- [4] Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. Published online April 1, 2020:m696. doi:10.1136/bmj.m696.
- [5] Patsalos O, Keeler J, Schmidt U, Penninx BWJH, Young AH, Himmerich H. Diet, Obesity, and Depression: A Systematic Review. *JPM*. 2021;11(3):176. doi:10.3390/jpm11030176.
- [6] Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347(oct22 1):f5934-f5934. doi:10.1136/bmj.f5934.
- [7] Idrees Z, Cancarevic I, Huang L. FDA-Approved Pharmacotherapy for Weight Loss Over the Last Decade. *Cureus*. Published online September 17, 2022. doi:10.7759/cureus.29262.

- [8] Andrade Mesquita L, Fagundes Piccoli G, Richter da Natividade G, Frison Spiazzi B, Colpani V, Gerchman F. Is lorcaserin really associated with increased risk of cancer? A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2020;22(3). doi:10.1111/obr.13170.
- [9] Commissioner Oof the. FDA approves new drug treatment for Chronic Weight Management, first since 2014. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chrema.onic-weight-management-first-2014>. Accessed February 20, 2023.
- [10] Ema. Rybelsus. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybelsus#product-information-section>. Published July 26, 2022. Accessed February 20, 2023.
- [11] Dziennik Urzędowy - NIA.ORG.PL. <https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2022/12/lista-antywywozowa-28.12.2022.pdf>. Accessed February 20, 2023.
- [12] Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370-7380. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
- [13] Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology*. 2020;9(12):473. doi:10.3390/biology9120473.
- [14] Wölnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, et al. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2016;310(11):E1053-E1061. doi:10.1152/ajpendo.00037.2016.
- [15] Dirksen C, Graff J, Fuglsang S, Rehfeld JF, Holst JJ, Madsen JL. Energy intake, gastrointestinal transit, and gut hormone release in response to oral triglycerides and fatty acids in men with and without severe obesity. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2019;316(3):G332-G337. doi:10.1152/ajpgi.00310.2018.
- [16] Lee S, Yabe D, Nohtomi K, et al. Intact Glucagon-like Peptide-1 Levels are not Decreased in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Endocr J*. 2010;57(2):119-126. doi:10.1507/endocrj.k09e-269.

- [17] Smushkin G, Sathananthan A, Man CD, et al. Defects in GLP-1 Response to an Oral Challenge Do Not Play a Significant Role in the Pathogenesis of Prediabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):589-598. doi:10.1210/jc.2011-2561.
- [18] Young RL, Chia B, Isaacs NJ, et al. Disordered Control of Intestinal Sweet Taste Receptor Expression and Glucose Absorption in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2013;62(10):3532-3541. doi:10.2337/db13-0581.
- [19] Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement_2):S251-S257. doi:10.2337/dc11-s227.
- [20] Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*. 2013;56(5):965-972. doi:10.1007/s00125-013-2841-0.
- [21] Gribble FM, Meek CL, Reimann F. Targeted intestinal delivery of incretin secretagogues-towards new diabetes and obesity therapies. *Peptides*. 2018;100:68-74. doi:10.1016/j.peptides.2017.11.008.
- [22] Tsuda T. Possible abilities of dietary factors to prevent and treat diabetes via the stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1264-1273. doi:10.1002/mnfr.201400871.
- [23] Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology*. 2014;155(4):1280-1290. doi:10.1210/en.2013-1934.
- [24] Alavi SE, Ebrahimi Shahmabadi H. GLP-1 peptide analogs for targeting pancreatic beta cells. *Drug Discovery Today*. 2021;26(8):1936-1943. doi:10.1016/j.drudis.2021.03.032.
- [25] Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Molecular Metabolism*. 2022;57:101351. doi:10.1016/j.molmet.2021.101351.

- [26] Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017;20(3):610-619. doi:10.1111/dom.13120.
- [27] Seghieri M, Rebelos E, Gastaldelli A, et al. Direct effect of GLP-1 infusion on endogenous glucose production in humans. *Diabetologia.* 2012;56(1):156-161. doi:10.1007/s00125-012-2738-3.
- [28] Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1242-1251. doi:10.1111/dom.12932.
- [29] Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Bækdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;23(2):581-588. doi:10.1111/dom.14255.
- [30] Ryan DH, Lingway I, Colhoun HM, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *American Heart Journal.* 2020;229:61-69. doi:10.1016/j.ahj.2020.07.008.
- [31] Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes & Metabolism.* 2019;45(5):409-418. doi:10.1016/j.diabet.2018.12.001.
- [32] Janić M, Rizzo M, Cosentino F, et al. Effect of Oral Semaglutide on Cardiovascular Parameters and Their Mechanisms in Patients with Type 2 Diabetes: Rationale and Design of the Semaglutide Anti-Atherosclerotic Mechanisms of Action Study (SAMAS). *Diabetes Ther.* 2022;13(4):795-810. doi:10.1007/s13300-022-01226-y.
- [33] Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2021;70(1):5-13. doi:10.1136/jim-2021-001952.

- [34] Ryan DH. Semaglutide for obesity: four STEPs forward, but more to come. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(5):252-254. doi:10.1016/s2213-8587(21)00081-4.
- [35] Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes & Metabolism*. 2019;45(5):409-418. doi:10.1016/j.diabet.2018.12.001.
- [36] Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1724-1732. doi:10.2337/dc19-0749.
- [37] Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10278):971-984. doi:10.1016/s0140-6736(21)00213-0.
- [38] Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2017;318(15):1460. doi:10.1001/jama.2017.14752.
- [39] Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Front Endocrinol*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.645617.
- [40] Drucker DJ. Advances in oral peptide therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;19(4):277-289. doi:10.1038/s41573-019-0053-0.
- [41] Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, Wivel A, Martin AA. Self-reported Barriers to Adherence and Persistence to Treatment With Injectable Medications for Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(7):1653-1664.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2016.05.009.

- [42] Nauck MA, Quast DR. Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Front Endocrinol.* 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.645566.
- [43] Anam M, Maharjan S, Amjad Z, et al. Efficacy of Semaglutide in Treating Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Cureus.* Published online December 16, 2022. doi:10.7759/cureus.32610.
- [44] Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA.* 2021;325(14):1403. doi:10.1001/jama.2021.1831.
- [45] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA.* 2021;325(14):1414. doi:10.1001/jama.2021.3224.
- [46] Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28(10):2083-2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4.
- [47] Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022;10(3):193-206. doi:10.1016/s2213-8587(22)00008-0.
- [48] Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes. *JAMA.* 2022;327(2):138. doi:10.1001/jama.2021.23619.
- [49] Alabduljabbar K, Al-Najim W, le Roux CW. The Impact Once-Weekly Semaglutide 2.4 mg Will Have on Clinical Practice: A Focus on the STEP Trials. *Nutrients.* 2022;14(11):2217. doi:10.3390/nu14112217.

- [50] Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The <sc>STEP</sc> 1 trial extension. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2022;24(8):1553-1564. doi:10.1111/dom.14725.
- [51] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA*. 2021;325(14):1414. doi:10.1001/jama.2021.3224.
- [52] Shu Y, He X, Wu P, Liu Y, Ding Y, Zhang Q. Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system. *Front Public Health*. 2022;10. doi:10.3389/fpubh.2022.996179.
- [53] Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs - FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9):794-797. doi:10.1056/nejmp1314078.
- [54] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.645563.
- [55] Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(S1):43-60. doi:10.1111/jcpt.13225.
- [56] Sharma A, Parachuri N, Kumar N, et al. Semaglutide and the risk of diabetic retinopathy-current perspective. *Eye*. 2021;36(1):10-11. doi:10.1038/s41433-021-01741-5.
- [57] Mosterd CM, Bjornstad P, van Raalte DH. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol*. 2020;33(5):965-975. doi:10.1007/s40620-020-00738-9.
- [58] Leiter LA, Bain SC, Bhatt DL, et al. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across baseline blood pressure categories: Analysis of the <sc>LEADER</sc> and <sc>SUSTAIN</sc> 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1690-1695. doi:10.1111/dom.14079.

- [59] Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacological Research*. 2021;171:105782. doi:10.1016/j.phrs.2021.105782.
- [60] Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/nejmoa2107519.

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W DIAGNOSTYCE RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Radosław Dutczak¹, Jakub Ciesielka², Zuzanna Witkowska¹,
Karolina Handzel³, Antoni Anczyk⁴, Jacek Wysoczański⁴

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3. Studenckie Koło Naukowe Seksuologii przy Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
4. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Retinopatia cukrzycowa stanowi jedno z najczęstszych powikłań cukrzycy i należy do głównych przyczyn utraty wzroku w populacji powyżej 50 roku życia. Najskuteczniejszą metodą zahamowania postępów choroby i uratowania wzroku pacjenta jest wczesny i szybki proces diagnostyczny, pozwalający na wdrożenie odpowiedniej terapii, jednak szeroko zakrojone badania przesiewowe wymagają znacznych nakładów finansowych i obecności wykwalifikowanego personelu medycznego. Odpowiedzią na te trudności może być zastosowanie programów do automatycznej diagnostyki opartych o technologię uczenia głębokiego i konwolucyjne sieci neuronowe. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej algorytmów AI, które cechuje wysoka czułość i specyficzność, jednak do dalszego rozwoju systemów automatycznej diagnostyki potrzeba dużej liczby publicznie dostępnych baz zdjęć dna oka pacjentów z retinopatią cukrzycową. W świetle najnowszych odkryć naukowych dotyczących patofizjologii choroby należy również zadać sobie pytanie, czy podobne algorytmy rzeczywiście okażą się użyteczną i skuteczną metodą diagnostyczną w perspektywie najbliższych lat.

Słowa kluczowe: retinopatia cukrzycowa, SI, uczenie głębokie

Abstract: Diabetic retinopathy is one of the most common complications of diabetes mellitus and one of the leading causes of blindness in the population over 50 years of age. The most effective method of inhibiting the progression of the disease and saving the patient's vision is an early and quick diagnostic process, which allows for the implementation of appropriate therapy, but extensive screening requires significant financial resources and the presence of qualified

medical personnel. The answer to these difficulties may be the use of automatic diagnostic programs based on deep learning technology and convolutional neural networks. In recent years, there have been more and more AI algorithms characterized by high sensitivity and specificity, but for the further development of automatic diagnostic systems a large number of publicly available image databases of the fundus of patients with diabetic retinopathy is needed. In the light of the latest scientific discoveries regarding the pathophysiology of the disease, one should also ask whether similar algorithms will actually prove to be a useful and effective diagnostic method in the coming years.

Keywords: diabetic retinopathy, AI, deep learning

1. Wprowadzenie

Cukrzyca to choroba, na którą według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (ang. International Diabetes Federation IDF) cierpiało w 2019r. 463 mln. pacjentów na całym świecie ^[1, 2]. Według predykcji IDF w 2045r. liczba ta zwiększy się do 700 mln. Jednym z częstszych powikłań cukrzycy jest retinopatia cukrzycowa (ang. Diabetic retinopathy DR), czyli choroba naczyń krwionośnych siatkówki, która według badania *The Global Burden of Disease* ^[1] w 2019r. była piątą najczęstszą przyczyną ślepoty w populacji osób powyżej 50 roku życia. U jednej trzeciej osób z przewlekłą hiperglikemią rozwinię się DR; co więcej, choroba ta jest często pierwszym powikłaniem nierozpoznanej wcześniej cukrzycy ^[3]. Zdiagnozowanie DR pozwala na wdrożenie odpowiedniego leczenia i uratowanie wzroku pacjenta, a badania przesiewowe pod kątem tej choroby mogą pozwolić na wykrycie cukrzycy u pacjentów, u których nie rozwinęły się jeszcze inne jej powikłania.

W ostatnich latach klinicyści coraz częściej podkreślają rolę, jaką w leczeniu DR odgrywa wczesne jej wykrywanie, pozwalające na zahamowanie choroby na początkowych etapach. Obecnie trwają badania nad wykorzystaniem w tym celu różnych badań strukturalnych i funkcjonalnych siatkówki, ale na razie badaniem, którego wynik pozwala na rozpoczęcie leczenia, pozostaje funduszkopia ^[3]. Badanie dna oka przeprowadza lekarz okulista i jest ono szybką, nieinwazyjną metodą sprawdzenia stanu naczyń krwionośnych siatkówki. Od kilku lat trwają intensywne prace nad wykorzystaniem specjalnie zaprojektowanych algorytmów, które na podstawie zdjęcia dna oka wykonanego funduskamerą i z wykorzystaniem baz danych zawierających zdjęcia dna oka pacjentów z retinopatią cukrzycową, potrafią automatycznie wykryć DR. Wielokrotnie podkreślaną przez klinicystów zaletą wykorzystania takich nowoczesnych metod diagnostycznych jest możliwość wykonywania badań

przesiewowych pod kątem DR przez personel medyczny niebędący lekarzami okulistami, z wykorzystaniem specjalnych funduskamer z zaimplementowanymi programami do automatycznej detekcji DR lub poprzez analizę zdjęć z funduskamer w zewnętrznych programach ^[4]. W przyszłości specjalnie przygotowane w tym celu funduskamery, z zaimplementowanymi odpowiednimi programami, mogłyby służyć do badań wykonywanych samodzielnie przez pacjentów.

Celem niniejszego rozdziału jest przybliżenie mechanizmu działania algorytmów sztucznej inteligencji opartych na uczeniu głębokim, służących do detekcji DR. Ponadto opisano, z jakimi zaletami i wyzwaniem wiąże się wdrażanie podobnych technologii oraz rozważono, czy algorytmy uczenia głębokiego okażą się użyteczną metodą diagnostyczną w perspektywie najbliższych lat.

2. Zarys patofizjologii retinopatii cukrzycowej

Retinopatia cukrzycowa to zgodnie z ogólnie przyjętą definicją choroba naczyń krwionośnych siatkówki, której istotą jest postępująca dysfunkcja śródbłonna naczyniowego na skutek długotrwałe utrzymującej się hiperglikemii w przebiegu cukrzycy typu 1 lub 2 ^[5]. Następstwem tej dysfunkcji jest pojawienie się w siatkówce mikrotętniaków, krwotoków, wysięków, a w ciężkich stadiach również obrzęku plamki żółtej ^[5, 6].

U podłoża patofizjologicznych mechanizmów w DR leży przewlekłe narażenie na hiperglikemię, które inicjuje zmiany biochemiczne w naczyniach siatkówki. Doprowadza to do patologicznych procesów w jej obrębie, obejmujących niedokrwienie, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych i neowaskularyzację ^[5]. Procesy te prowadzą do pojawienia się w siatkówce widocznych makroskopowo nieprawidłowości, których występowanie i nasilenie stanowią podstawę rozpoznania DR i odpowiedniego stadium choroby.

Opisując patofizjologię DR nie sposób pominąć prac sugerujących, że u podstaw rozwoju choroby, obok zmian obejmujących naczynia krwionośne, leżą zmiany neurodegeneracyjne. Już w latach 60. XX w. wykonane pośmiertnie badania histopatologiczne wykazały, że degeneracja neuronów odgrywa ważną rolę w patogenezie DR ^[7, 8]. Związane jest to z występowaniem w siatkówce jednostek nerwowo-naczyniowych (ang. Neurovascular unit NVU), na które składają się neurony, komórki glejowe, śródbłonek, komórki mięśni gładkich i perycyty ^[8, 9]. Komórki tworzące NVU wspólnie regulują przepływ krwi oraz koordynują gęstość naczyń krwionośnych i ich

przepuszczalność. Przypuszcza się, że hiperglikemia przyczynia się do zaburzenia funkcji komórek nerwowych tworzących NVU, a neurodegeneracja siatkówki poprzedza zmiany w naczyniach krwionośnych i może nasilać nieprawidłowości mikrokrażenia^[9]. Obecnie coraz częściej opisuje się więc DR jako chorobę nerwowo-naczyniową, co stoi w kontrze do tradycyjnej definicji, traktującej ją jako patologię samych naczyń krwionośnych. Pomimo tego podstawowym badaniem w diagnostyce DR nadal pozostaje fundoskopia, w czasie której lekarz stawia rozpoznanie choroby na bazie patologii związanych z naczyniami krwionośnymi.

2.1. Diagnostyka i leczenie retinopatii cukrzycowej

Międzynarodowa Rada Okulistyki (ang. The International Council of Ophthalmology ICO) zaleca diagnozowanie DR w oparciu o dwuczęściowe badanie. Pierwsza część obejmuje przesiewowe badanie wzroku oparte o pomiar ostrości widzenia^[10]. Druga część badania to oftalmoskopia lub zdjęcie dna oka; badania te pozwalają na zdiagnozowanie choroby i określenie odpowiedniego jej stadium. ICO wyróżnia pięć stadiów DR: brak, łagodna nieproliferacyjna, umiarkowana nieproliferacyjna, ciężka nieproliferacyjna, proliferacyjna^[10, 11]. Ponadto fundoskopia pozwala na rozpoznanie cukrzycowego obrzęku płamki żółtej, który może się pojawić w każdym stadium DR i jest dodatkowym, obciążonym wysokim ryzykiem utraty wzroku objawem DR. Z tego powodu dla obrzęku płamki żółtej ICO wyróżniła dodatkowe stadia, niezależne od przebiegu DR: brak obrzęku, obrzęk nieobejmujący centralnej strefy podpola, obrzęk obejmujący centralną strefę podpola. Należy pamiętać, że poszczególne organizacje medyczne korzystają często z własnych klasyfikacji, a algorytmy do automatycznej detekcji DR mogą być oparte na różnych kategoriach.

Ogólne rekomendacje ICO w zakresie leczenia DR obejmują kontrolę glikemii oraz leczenie nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii^[10]. Podstawą leczenia stadium proliferacyjnego oraz ciężkiego nieproliferacyjnego jest panfotokoagulacja siatkówki, chociaż preparaty anty-VEGF coraz częściej znajdują zastosowanie w leczeniu wspomagającym terapię laserową, szczególnie w niewchłaniającym się wylewie do ciała szklistego. W nieproliferacyjnych stadiach DR stosuje się preparaty anty-VEGF.

2.2. Zastosowanie sztucznej inteligencji w diagnostyce Retinopatii Cukrzycowej

Badania przesiewowe wymagają znacznych nakładów finansowych i zaangażowania licznej personelu medycznego. Z tego powodu od kilkunastu lat trwają intensywne badania nad możliwością zastosowania sztucznej inteligencji opartej na uczeniu głębokim (ang. deep learning DL) w różnych dziedzinach medycyny. DL okazał się skuteczny w analizie wyników badań obrazowych w m.in.: radiologii [12], dermatologii [13] i onkologii [14]. Podobnie w okulistyce zastosowano DL do analizy zdjęć dna oka i wyników optycznej tomografii koherencyjnej [15]. Algorytmy do automatycznej diagnostyki chorób siatkówki opracowuje się przede wszystkim w celu detekcji retinopatii wcześniaków, zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem oraz DR [16]. Najdalej posunięte badania dotyczą DR, co w dużej mierze spowodowane jest wysoką częstością występowania cukrzycy i koniecznością regularnego wykonywania badań przesiewowych w poszukiwaniu DR u pacjentów z przewlekłą hiperglikemią [16, 17]. Ponadto w krajach rozwijających się dostęp do okulistyki jest często utrudniony, a biorąc pod uwagę znaczną częstość występowania cukrzycy w populacji ogólnej, zastosowanie zautomatyzowanych badań przesiewowych może pomóc wykryć chorobę na wczesnym stadium, powstrzymać stopniową utratę wzroku i ograniczyć znaczne koszty leczenia DR na późniejszych jej stadiach.

3. Deep learning

DL to podtyp uczenia maszynowego (ang. machine learning ML), którego istotą jest tworzenie wielu warstw sztucznych neuronów zdolnych do rozpoznawania konkretnych wzorców w danych wejściowych [18, 19]. Zasadniczą różnicą pomiędzy DL i ML jest zdolność tego pierwszego do samodzielnego uczenia się bez konieczności bezpośredniego nadzoru człowieka [19, 20]. W analizie zdjęć medycznych, w przypadku których mamy do czynienia ze znacznymi różnicami pomiędzy zdjęciami pochodzącymi od poszczególnych pacjentów, zastosowanie DL okazało się ważnym krokiem na drodze do stworzenia programów detekcyjnych o dużej wykrywalności, czułości i specyficzności. Algorytm oparty na DL jest w stanie dokonać dokładnej predykcji za pomocą własnego przetwarzania danych, opartego na sieci neuronowej

^[21]. W przypadku ML algorytm opiera się na zaprogramowanych wcześniej ograniczeniach i wytycznych, co w przypadku dużej zmienności danych wejściowych może prowadzić do błędnych wniosków. Pewną niedogodnością w stosowaniu algorytmów opartych na DL jest długi czas trenowania algorytmu i konieczność użycia dużych ilości danych do szkolenia.

3.1. Konwolucyjne sieci neuronowe

Konwolucyjna sieć neuronowa (ang. Convolutional Neural Network CNN) to rodzaj algorytmu DL, którego najczęstszym zastosowaniem jest analiza danych wizualnych ^[22]. Z tego powodu w analizie zdjęć medycznych stosuje się przede wszystkim algorytmy DL oparte właśnie na tym typie sieci neuronowych. CNN zbudowana jest z trzech głównych rodzajów warstw: splotowej (ang. convolutive layer), buforowej (ang. pooling layer) oraz połączonej (ang. fully connected layer) ^[23].

Warstwa splotowa zawiera wyuczone kernale (filtry) i stanowi podstawę CNN. Kernale analizują dane wejściowe kawałek po kawałku i i wyodrębniają informacje o konkretnych cechach zdjęcia. Upraszczając, kernale mają na celu wydobycie z danych wejściowych interesujących nas informacji i odrzucenie danych, które nie są nam potrzebne. Dzięki zastosowaniu wielu kernali możliwe jest stworzenie kilku warstw splotowych. Każda taka warstwa musi mieć zdefiniowaną wielkość kernala - duże filtry wyodrębniają większe elementy, a małe wydobywają bardziej szczegółowe dane. Należy także dobrać odpowiednie wypełnienie (ang. padding) danych wyjściowych, dzięki czemu ich rozmiar pozostanie niezmienny względem danych wejściowych pomimo odfiltrowania części danych.

Warstwa buforowa pozwala na zmniejszenie liczby pobieranych próbek. Sąsiadujące ze sobą piksele mają często podobną wartość i podczas buforowania grupa pikseli zamieniana jest na jedną, wspólną wartość. Pozwala to na zmniejszenie ilości danych, które mają ulec przeanalizowaniu, a tym samym na zaoszczędzenie czasu i mocy obliczeniowej. Najczęściej stosuje się max pooling (z grupy pikseli wybrany zostaje ten o najwyższej wartości) lub average pooling (z grupy pikseli wyciągana jest średnia wartość). W CNN najczęściej występuje wiele następujących po sobie zestawień warstw splotu i buforowania.

W warstwie połączonej neurony ostatniej warstwy zostają ze sobą połączone; na tym etapie opracowane wcześniej dane mogą zostać ostatecznie sklasyfikowane. Każde połączenie neuronów posiada swoją własną wagę,

a co za tym idzie, połączenie dwóch określonych cech może mieć znacznie większe znaczenie w klasyfikacji obrazu niż połączenie pomiędzy kilkoma innymi cechami. Suma wag połączeń przekłada się na ostateczne prawdopodobieństwo poprawności danej klasyfikacji.

3.2. Trenowanie algorytmów. Bazy danych

Wytrenowanie algorytmu sztucznej inteligencji opartego na DL jest czasochłonne i wymaga znacznej ilości danych. Zdjęcia dzielone są na zestawy treningowe i testowe [24]. Pierwsze mogą zawierać mniej danych i służą do wyuczenia algorytmu rozpoznawania konkretnych cech oraz klasyfikacji do odpowiedniego stadium choroby. Celem zestawów testowych jest kolejny etap nauki i ewaluacja algorytmu [25]. Proces ten wymaga już znacznie większej ilości danych niż okres treningu - z tego powodu pojawia się konieczność tworzenia dużych baz odpowiednio przygotowanych zdjęć. W ostatnich latach na całym świecie powstało ponad tysiąc zbiorów dedykowanych schorzeniom okulistycznym, ale problemem jest ich dostępność i rzeczywista przydatność w trenowaniu algorytmów. Tylko 94 bazy są dostępne do pobrania za darmo, a liczba zbiorów dedykowanych DR wynosi 54 [26]. Spośród nich nie wszystkie spełniają odpowiednie kryteria jakościowe, ilościowe i etyczne. Idealna baza danych powinna zawierać jak najwięcej wysokiej jakości zdjęć, które są opisane i sklasyfikowane przez doświadczonych okulistów. Ponadto coraz większą uwagę zwraca się obecnie na konieczność przedstawienia dodatkowych informacji, takich jak rasa, wiek i płeć pacjenta, oraz na uzyskanie odpowiednich zgód od osób, których zdjęcia dna oka mają trafić do zbioru danych. Z uwagi na powyższe problemy, pomimo teoretycznie dużej liczby dostępnych baz danych, w praktyce do ewaluacji algorytmów i programów detekcyjnych DR stosuje się najczęściej jedną bazę - Messidor-2. Stwarza to potrzebę stworzenia dodatkowych zbiorów zdjęć, opartych o najnowsze zalecenia.

Obecnie najwięcej baz danych pochodzi ze Stanów Zjednoczonych Ameryki oraz Chińskiej Republiki Ludowej [26]. Wszystkie kraje Europy Zachodniej za wyjątkiem Portugalii, Szwajcarii, Austrii oraz Krajów Beneluksu posiadają przynajmniej jedną bazę danych zawierającą zdjęcia dna oka pochodzące od lokalnych pacjentów. Kraje Europy Centralnej i Wschodniej, w tym Polska, nie posiadają aktualnie podobnych zbiorów danych. Stanowi to pewne wskazanie do rozpoczęcia prac nad ich opracowywaniem przez państwa dwóch ostatnich regionów.

4. Przegląd algorytmów do automatycznej detekcji Retinopatii Cukrzycowej

Obecnie na rynku istnieje siedem algorytmów do automatycznej detekcji DR, które uznaje się za wysoce skuteczne i stawia za wzór do tworzenia kolejnych rozwiązań: IDx-DR, RetmarkerDR, EyeArt, algorytm firmy Google, Singapore SERI-NUS, Bosch DR algorithm oraz Retinalyze^[4].

IDx-DR opiera się na połączeniu kilku różnych algorytmów i osiągnął bardzo dobrą skuteczność podczas testów na m.in. rasie kaukaskiej^[27]. System rozwinięty został na bazie programu IDP, do którego zaimplementowano algorytmy DL. IDx-DR to pierwszy program, który przeszedł testy kliniczne i jedyny, który został zaaprobowany do użytku przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration FDA).

RetmarkerDR jest rozwiązaniem portugalskim, które od kilku lat bierze udział w badaniach przesiewowych prowadzonych w tym kraju^[28]. Wyjątkową funkcją algorytmu jest zdolność do porównywania zdjęć pochodzących od danego pacjenta na przestrzeni czasu, dzięki czemu system jest w stanie ocenić postęp choroby^[29-31].

EyeArt dostępny jest do użytku komercyjnego na terenie Kanady. Jest to pierwszy program, który testowano na zdjęciach wykonanych za pomocą specjalnej aplikacji w telefonie komórkowym^[32, 33].

Algorytm, który został opracowany dzięki wsparciu finansowym firmy Google, opiera się na podobnych do IDx-DR założeniach^[34]. Wykorzystuje algorytmy DL, osiągając w testach wysoką czułość i swoistość^[35].

Singapore SERI-NUS w testach osiągnął 100% czułość przy wykrywaniu stadium DR grożącym utracie wzroku, ale wynik ten został okupiony niższą niż w przypadku pozostałych algorytmów specyficznością^[36]. Wyjątkową cechą programu jest zdolność do wykrycia nie tylko DR, ale również Jaskry i Zwrodnienia Płamki Żółtej związanego z wiekiem.

Bosch DR algorithm jest relatywnie nowym programem, który do tej pory testowany był przede wszystkim jako rozwiązanie wbudowane w funduskamery firmy Bosch^[37].

Retinalyze jest systemem działającym całkowicie w chmurze, a przesyłanie zdjęć do analizy odbywa się poprzez specjalną stronę internetową^[38-40]. Podobnie jak IDx-DR, program ten pierwotnie nie opierał się na algorytmach DL, ale został już o nie uaktualniony. Do tej pory nie pojawiły się

testy, które oceniłyby skuteczność programu po zaimplementowaniu nowych algorytmów.

5. Dyskusja

Programy do automatycznej detekcji DR oparte na DL mają wiele zalet. Ich zastosowanie może pozwolić na prowadzenie szeroko zakrojonych badań przesiewowych bez nadmiernego obciążania lekarzy specjalistów i wydatkowania znacznych funduszy. Szczególnie w krajach rozwijających się, w których budżet przeznaczony na ochronę zdrowia jest niższy niż w krajach rozwiniętych, a dostęp do specjalistów utrudniony, programy takie mogą okazać się kluczem do wykrywania DR, choroby, która bez wdrożenia odpowiedniego leczenia może doprowadzić do utraty wzroku.

Gwałtowny rozwój techniki DL pozwolił na zwiększenie skuteczności algorytmów do wykrywania DR, a programy takie jak ID_x-DR zostają sukcesywnie dopuszczane na kolejne rynki. Szybszy postęp prac jest jednak ograniczany przez w dalszym ciągu niewielką liczbę praktycznie użytecznych baz danych. Stworzenie możliwie jak największych zbiorów zdjęć obejmujących jak największy przekrój różnych populacji wydaje się być priorytetem w badaniach i udoskonalaniu algorytmów.

W obliczu coraz większej liczby pojawiających się doniesień o neurodegeneracyjnym początku choroby należy również zadać sobie pytanie o przydatność obrazowania dna oka jako podstawowej metody diagnostycznej DR w najbliższych latach. Jeśli, na co wskazują najnowsze badania, DR rozpoczyna się od procesu neurodegeneracyjnego, a nawet minimalne zmiany naczyniowe widoczne na dnie oka są w rzeczywistości wyrazem zaawansowanego etapu choroby, może się okazać, że podstawą wczesnej diagnostyki staną się przykładowo testy funkcjonalne siatkówki. Niemniej badania takie są droższe niż funduskopia i wymagają obecności wykwalifikowanego lekarza okulisty z doświadczeniem w ich wykonywaniu. Z tego powodu można domniemywać, że programy do automatycznej detekcji DR nadal pozostaną w pewnym stopniu użyteczne, choćby w krajach rozwijających się lub jako narzędzie do przeprowadzania szeroko zakrojonych badań przesiewowych nakierowanych na wykrycie choroby na jakimkolwiek jej stadium.

6. Wnioski

W celu dalszego rozwoju skutecznych algorytmów do detekcji DR konieczne jest stworzenie dużych baz danych odpowiednio przygotowanych zdjęć dna oka pacjentów z retinopatią cukrzycową. W perspektywie kilkunastu najbliższych lat obrazowanie dna oka może stracić na znaczeniu jako metoda diagnostyki wczesnych stadiów DR. Jednocześnie algorytmy AI do automatycznej detekcji choroby prawdopodobnie staną się cennym narzędziem do prowadzenia szeroko zakrojonych badań przesiewowych, których celem będzie wykrycie DR na jakimkolwiek stadium.

Referencje

- [1] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden Through 2045. *Ophthalmology*. 2021. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- [2] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [3] Safi H, Safi S, Hafezi-Moghadam A, Ahmadi H. Early Detection of Diabetic Retinopathy. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(5):601-608. doi:10.1016/j.survophthal.2018.04.003.
- [4] Grzybowski A, Brona P, Lim G, et al. Artificial Intelligence for Diabetic Retinopathy Screening: A Review. *Eye*. 2019;34(3):451-460. doi:10.1038/s41433-019-0566-0.
- [5] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic Retinopathy. *The Lancet*. 2010;376(9735):124-136. doi:10.1016/s0140-6736(09)62124-3.
- [6] Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The Pathology Associated with Diabetic Retinopathy. *Vision Research*. 2017;139:7-14. doi:10.1016/j.visres.2017.04.003.
- [7] Wolter JR. Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 1961;51(5):1123/251-1141/269. doi:10.1016/0002-9394(61)91802-5.

- [8] Ji L, Tian H, Webster KA, Li W. Neurovascular Regulation in Diabetic Retinopathy and Emerging Therapies. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(16):5977-5985. doi:10.1007/s00018-021-03893-9.
- [9] Moran EP, Wang Z, Chen J, Sapiha P, Smith LE, Ma JX. Neurovascular Cross Talk in Diabetic Retinopathy: Pathophysiological Roles and Therapeutic Implications. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;311(3):H738—H749. doi:10.1152/ajpheart.00005.2016.
- [10] Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care. *Ophthalmology*. 2018;125(10), 1608–1622. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>.
- [11] Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P, Peto T, Simó R. Screening for Diabetic Retinopathy: New Perspectives and Challenges. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(4), 337–347. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30411-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30411-5).
- [12] Ting DSW, Yi PH, Hui F. Clinical Applicability of Deep Learning System in Detecting Tuberculosis with Chest Radiography. *Radiology*, 2018;286(2), 729–731. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017172407>.
- [13] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-Level Classification of Skin Cancer with Deep Neural Networks. *Nature*. 2017;542(7639), 115–118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>.
- [14] Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest, et al. (2017). Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women with Breast Cancer. *Jama*. 2017;318(22), 2199. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14585>.
- [15] Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;103(2), 167–175. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313173>.
- [16] Moraru A, Costin D, Moraru R, Branisteanu D. Artificial Intelligence and Deep Learning in Ophthalmology - Present and Future (Review). *Exp Ther Med*. 2020. doi:10.3892/etm.2020.9118.

- [17] Li JP, Liu H, Ting DS, et al. Digital Technology, Tele-Medicine and Artificial Intelligence in Ophthalmology: A Global Perspective. *Prog Retin Eye Res.* 2020;100900. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100900.
- [18] Stahlschmidt SR, Ulfenborg B, Synnergren J. Multimodal Deep Learning for Biomedical Data Fusion: A Review. *Brief Bioinform.* 2022;23(2). doi:10.1093/bib/bbab569.
- [19] Keskinbora K, Güven F. Artificial Intelligence and Ophthalmology. *Turk J Ophthalmol.* 2020;50(1):37-43. doi:10.4274/tjo.galenos.2020.78989.
- [20] Manimegalai P, Suresh Kumar R, Valsalan P, Dhanagopal R, Vasanth Raj PT, Christhudass J. 3D Convolutional Neural Network Framework with Deep Learning for Nuclear Medicine. *Scanning.* 2022;2022:1-9. doi:10.1155/2022/9640177.
- [21] Kriegeskorte N, Golan T. Neural Network Models and Deep Learning. *Curr Biol.* 2019;29(7):R231—R236. doi:10.1016/j.cub.2019.02.034.
- [22] Coleman S, Kerr D, Zhang Y. Image Sensing and Processing with Convolutional Neural Networks. *Sensors.* 2022;22(10):3612. doi:10.3390/s22103612.
- [23] Sumida I, Magome T, Kitamori H, et al. Deep Convolutional Neural Network for Reduction of Contrast-Enhanced Region on CT Images. *J Radiat Res.* 2019;60(5):586-594. doi:10.1093/jrr/rrz030.
- [24] Campos V, Sastre F, Yagües M, Bellver M, Giró-i-Nieto X, Torres J. Distributed Training Strategies for a Computer Vision Deep Learning Algorithm on a Distributed GPU Cluster. *Procedia Comput Sci.* 2017;108:315-324. doi:10.1016/j.procs.2017.05.074.
- [25] Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial Intelligence in Retina. *Prog Retin Eye Res.* 2018;67:1-29. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.07.004.
- [26] Khan SM, Liu X, Nath S i in. A Global Review of Publicly Available Datasets for Ophthalmological Imaging: Barriers to Access, Usability, and Generalisability. *Lancet Digit Health.* 2021;3(1):e51-e66. doi:10.1016/s2589-7500(20)30240-5.

- [27] Grzybowski A, Brona P. Analysis and Comparison of two Artificial Intelligence Diabetic Retinopathy Screening Algorithms in a Pilot Study: IDx-DR and Retinalyze. *J Clin Med*. 2021;10(11):2352. doi:10.3390/jcm10112352.
- [28] Ribeiro L, Oliveira CM, Neves C, Ramos JD, Ferreira H, Cunha-Vaz J. Screening for Diabetic Retinopathy in the Central Region of Portugal. Added Value of Automated 'disease/no disease' Grading. *Ophthalmologica*. 2014;233(2):96-103. doi:10.1159/000368426.
- [29] Ribeiro ML, Nunes SG, Cunha-Vaz JG. Microaneurysm Turnover at the Macula Predicts Risk of Development of Clinically Significant Macular Edema in Persons with Mild Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;36(5):1254-1259. doi:10.2337/dc12-1491.
- [30] Pappuru RK, Ribeiro L, Lobo C, Alves D, Cunha-Vaz J. Microaneurysm Turnover is a Predictor of Diabetic Retinopathy Progression. *Br J Ophthalmol*. 2018;103(2):222-226. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-311887.
- [31] Haritoglou C, Kernt M, Neubauer A, et al. Microaneurysm Formation Rate as a Predictive Marker for Progression to Clinically Significant Macular Edema in Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Retina*. 2014;34(1):157-164. doi:10.1097/iae.0b013e318295f6de.
- [32] Tufail A, Kapetanakis VV, Salas-Vega S, et al. An Observational Study to Assess if Automated Diabetic Retinopathy Image Assessment Software can Replace One or More Steps of Manual Imaging Grading and to Determine Their Cost-Effectiveness. *Health Technol Assess*. 2016;20(92):1-72. doi:10.3310/hta20920.
- [33] Rajalakshmi R, Subashini R, Anjana RM, Mohan V. Automated Diabetic Retinopathy Detection in Smartphone-Based Fundus Photography Using Artificial Intelligence. *Eye*. 2018;32(6):1138-1144. doi:10.1038/s41433-018-0064-9.
- [34] Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402. doi:10.1001/jama.2016.17216.

- [35] Ruamviboonsuk P, Krause J, Chotcomwongse P, et al. Deep Learning Versus Human Graders for Classifying Diabetic Retinopathy Severity in a Nationwide Screening Program. *NPJ Digit Med*. 2019;2(1). doi:10.1038/s41746-019-0099-8.
- [36] Ting DS, Cheung CY, Lim G, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA*. 2017;318(22):2211. doi:10.1001/jama.2017.18152.
- [37] Bawankar P, Shanbhag N, K SS, et al. Sensitivity and Specificity of Automated Analysis of Single-Field Non-Mydriatic Fundus Photographs by Bosch DR Algorithm—Comparison with Mydriatic Fundus Photography (ETDRS) for Screening in Undiagnosed Diabetic Retinopathy. *PLOS ONE*. 2017;12(12):e0189854. doi:10.1371/journal.pone.0189854.
- [38] Larsen N, Godt J, Grunkin M, Lund-Andersen H, Larsen M. Automated Detection of Diabetic Retinopathy in a Fundus Photographic Screening Population. *Investig Ophthalmology Amp Vis Sci*. 2003;44(2):767. doi:10.1167/iovs.02-0417.
- [39] Hansen AB, Hartvig NV, Jensen MS, Borch-Johnsen K, Lund-Andersen H, Larsen M. Diabetic Retinopathy Screening Using Digital Non-Mydriatic Fundus Photography and Automated Image Analysis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(6):666-672. doi:10.1111/j.1600-0420.2004.00350.x.
- [40] Larsen M, Godt J, Larsen N, et al. Automated Detection of Fundus Photographic Red Lesions in Diabetic Retinopathy. *Investig Ophthalmology Amp Vis Sci*. 2003;44(2):761. doi:10.1167/iovs.02-0418.

NOWE METODY I PERSPEKTYWY LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO OTYŁOŚCI

Natalia Nafalska, Małgorzata Stopyra, Radosław Szydłowski, Patrycja Pabis

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

Abstrakt: Otyłość, uznana za chorobę, jest problemem społecznym i ekonomicznym określonym mianem epidemii XXI wieku. Patogeneza otyłości jest wieloczynnikowa. W jej skład wchodzi czynniki genetyczne, metaboliczne oraz środowiskowe. Farmakoterapia jest metodą leczenia otyłości stosowaną przede wszystkim u chorych z BMI ≥ 30 kg/m², u których w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego nie uzyskano istotnej redukcji masy ciała. Aktualnie na terenie Unii Europejskiej dostępne są 4 leki zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) ze wskazaniem do leczenia otyłości: orlistat, preparat złożony z chlorowodorku naltreksonu i chlorowodorku bupropionu oraz dwa analogi ludzkiego peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1): liraglutyd i semaglutyd. W poniższej pracy dokonano przeglądu dotychczasowych możliwości leczenia farmakologicznego otyłości w Polsce i na świecie oraz ich najnowsze innowacje i perspektywy rozwoju.

Słowa kluczowe: farmakoterapia otyłości w Polsce, farmakoterapia otyłości na świecie, nieinwazyjne leczenie otyłości, semaglutyd, fentermina-topiramata, lorkaseryna, tirzepatyd, SGLT2

Abstract: Obesity, considered a disease, is a social and economic problem referred to as the epidemic of the 21st century. The pathogenesis of obesity is multifactorial. It includes genetic, metabolic and environmental factors. Pharmacotherapy is a method of obesity treatment used primarily in patients with BMI ≥ 30 kg/m², in whom a significant reduction of body weight was not achieved as a result of dietary and behavioral management. Currently, 4 drugs registered by the European Medicines Agency (EMA) with an indication for the treatment of obesity are available in the European Union: orlistat, a preparation composed of naltrexone hydrochloride and bupropion hydrochloride, and two analogues of human glucagon-like peptide 1 (GLP-1): liraglutide and semaglutide. The following paper reviews the current possibilities of pharmacological treatment of obesity in Poland and in the world, as well as their latest innovations and development prospects.

Keywords: pharmacotherapy of obesity in Poland, pharmacotherapy of obesity worldwide, non-invasive treatment of obesity, semaglutide, phentermine-topiramate, lorcaserin, tirzepatide, SGLT2

1. Otyłość- definicja i epidemiologia

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje nadwagę i otyłość jako nieprawidłowe i nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, które stanowi zagrożenie dla zdrowia^[1]. Otyłość, już w 1966 roku została uznana za chorobę i wpisana na listę Międzynarodowych Chorób i Problemów Zdrowotnych (kod E66 w klasyfikacji ICD-10). Na lekarza nałożony jest więc etyczny obowiązek rozpoznania oraz leczenia otyłości^[2]. WHO głosi, że nadmierne odżywienie jest w dzisiejszych czasach częstszą przyczyną zgonów niż niedożywienie. Od 1975 roku odnotowano ponad 3-krotne zwiększenie występowania otyłości na świecie. W 2016 roku niemal 2 mld dorosłych miało nadwagę, a ponad 650 mln było otyłych. W Polsce na otyłość choruje około 8 mln osób pełnoletnich. Wyniki badań przeprowadzonych wśród dorosłych Europejczyków z 20 krajów wykazały, że nadwaga i otyłość występują u ponad połowy z nich (53,1%)^[3]. W badaniach WOBASZ II częstość występowania otyłości wynosiła 24,4% u mężczyzn i 25,0% u kobiet, a nadwagi odpowiednio 43,2% i 30,5%. Z kolei otyłość brzuszna (definiowaną jako obwód w talii ≥ 102 cm u mężczyzn lub ≥ 88 cm u kobiet) rozpoznano u 32,2% mężczyzn i 45,7% kobiet^[4]. Dane Eurostatu z lat 2008-2017 pokazują zwiększenie częstości występowania nadwagi z 54% do 56% i nieznaczny wzrost otyłości z 16,4% do 16,9% wśród osób dorosłych w Polsce^[5].

2. Patogeneza otyłości

Patogeneza otyłości jest wieloczynnikowa. Składają się na nią czynniki genetyczne, metaboliczne oraz środowiskowe. Dyskusje nad procentowym udziałem poszczególnych czynników wciąż budzą wiele wątpliwości. Najpopularniejsza teoria tłumacząca genetyczne, czyli wrodzone predyspozycje do otyłości to teoria oszczędnego genotypu. Zakłada ona, że przeżycie osobnika w warunkach przewlekłego niedoboru żywności jest uzależnione od jego zdolności do gromadzenia „zapasów”^[6]. Kolejna teoria opisuje prawdopodobny mechanizm powstania otyłości i insulinooporności- tzw. oszczędny fenotyp^[7]. W teorii tej uważa się, że niedożywienie w okresie przedporodowym, którego konsekwencją jest niska masa urodzeniowa, w momencie poprawy warunków bytowych może doprowadzić do otyłości, a nawet do cukrzycy typu 2. Otyłość można podzielić na pierwotną i wtórną. Ta klasyczna i najpopularniejsza to otyłość pierwotna^[8]. Wynika ona z przyjmowania większej

ilości energii z pożywienia w stosunku do zapotrzebowania organizmu. Natomiast otyłość wtórna współlistnieje z zaburzeniami endokrynologicznymi, chorobami organicznymi podwzgórza oraz rzadkim zespołem genetycznym. Nie należy też zapominać o jatrogennych przyczynach otyłości. Zatem, by skutecznie leczyć otyłość, w każdym przypadku należy wykluczyć jej ewentualne wtórne przyczyny.

2.1. Czynniki społeczne i środowiskowe

Udział czynników społecznych i środowiskowych w rozwoju otyłości jest coraz częściej zauważalną przyczyną otyłości pierwotnej. Rozpowszechnienie przetworzonej i wysokokalorycznej żywności, która jest stosunkowo łatwo dostępna i atrakcyjna ma ogromny impakt na zwiększony odsetek ludzi otyłych. Podwaliną większości problemów związanych z nieprawidłowym odżywianiem są braki w edukacji społeczeństwa (szczególnie dzieci i młodzieży) w tym zakresie. Do trwałego dodatniego bilansu energetycznego przyczynia się również ograniczona potrzeba aktywności fizycznej, związana z postępem cywilizacyjnym.

3. Konsekwencje zdrowotne otyłości

Otyłość w swoim przebiegu może prowadzić do rozwoju wielu powikłań, w tym zaburzeń gospodarki węglowodanowej, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii aterogennej, miażdżycy, powikłań sercowo-naczyniowych, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby czy zwyrodnień dużych stawów. Pacjenci otyli skarżą się również na obturacyjny bezdech senny, zaburzenia hormonalne, niepłodność i problemy z nietrzymaniem moczu. Zauważa się jednak niewystarczającą świadomość społeczeństwa, na temat zwiększonego ryzyka rozwoju chorób nowotworowych oraz zgonu (nie tylko z powodu nowotworu), w przebiegu otyłości. W dwóch badaniach opublikowanych w 2016 roku- metaanalizie obejmującej 10,6 mln osób oraz przeglądzie systematycznym obejmującym 30 mln osób- jednoznacznie wykazano, że zarówno nadwaga, jak i otyłość wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu^[9-10].

4. Kompleksowe podejście do leczenia otyłości

W związku z wieloczynnikową etiologią, terapia otyłości powinna mieć charakter kompleksowy, skupiający się na kilku najważniejszych punktach

potencjalnie zaburzonych. Złożone i całościowe podejście terapeutyczne do patologicznie nadmiernej masy ciała obejmuje: restrykcyjne, ćwiczeniowe, wsparcie farmakologiczne oraz chirurgię bariatryczną. Obecnie zainteresowanie zyskuje również zwrócenie uwagi na stan mikroflory jelitowej oraz strategie poznawczo-behawioralne. Poniżej omówione zostały dotychczasowe możliwości leczenia farmakologicznego otyłości oraz ich najnowsze innowacje i perspektywy rozwoju.

5. Obecne możliwości leczenia farmakologicznego w Polsce

Zgodnie z aktualnym (wytyczne 2022r.) stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości (PTLO)^[11]:

- Farmakoterapia jest metodą leczenia otyłości stosowaną u chorych z BMI ≥ 30 kg/m², u których w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego nie uzyskano istotnej redukcji masy ciała. Nieskuteczne postępowanie nefarmakologiczne jest wskazaniem do rozważenia leczenia farmakologicznego także u części chorych z nadwagą, tzn. z BMI ≥ 27 kg/m² i współistnieniem ≥ 1 choroby związanej z otyłością.
- Farmakologiczne leczenie otyłości ma na celu nie tylko osiągnięcie redukcji masy ciała, ale również poprawę przebiegu lub remisję chorób i zaburzeń współistniejących z otyłością. Dodatkową korzyścią jest także zmniejszenie ryzyka rozwoju innych jej powikłań.
- Leczenie farmakologiczne otyłości nie powinno trwać krócej niż 6 miesięcy, a optymalnie jego czas powinien wynosić ≥ 12 miesięcy i należy go dostosować do wyznaczonych celów i planowanego tempa redukcji masy ciała.
- Potwierdzeniem skuteczności farmakoterapii jest redukcja wyjściowej masy ciała o $\geq 5\%$ w okresie 3-miesięcznego przyjmowania leku w dawce terapeutycznej.
- Z uwagi na brak dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo dodania do leczenia drugiego leku, nie zaleca się obecnie takiego postępowania.

Aktualnie na terenie Unii Europejskiej dostępne są 4 leki zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) ze wskazaniem do leczenia otyłości:

- orlistat

- preparat złożony z chlorowodorku naltreksonu i chlorowodorku bupropionu
- analogi ludzkiego peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1): liraglutyd i semaglutyd

5.1. Orlistat

Orlistat to najdłużej (zarejestrowany w roku 1999) obecny na rynku lek na otyłość. Jest silnym, swoistym i długo działającym inhibitorem lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym, a mechanizm jego działania polega na hamowaniu rozkładu triglicerydów do wolnych kwasów tłuszczowych^[11]. Spadek wagi jest proporcjonalny do kalorii utraconych w postaci wydalonego tłuszczu z kałem, co może stanowić utratę do 30% kalorii spożywanych na przeciętnej diecie^[12]. Wiele badań wykazało jego skuteczność, w tym randomizowane próby kontrolne i metaanalizy^[13-14]. W metaanalizie 12. badań, grupa przyjmująca orlistat wykazała średnią utratę wagi równą 8%. W grupie placebo z podobną interwencją behawioralną spadek ten wyniósł 5%^[15]. Z uwagi na ryzyko niedoborów pokarmowych (przewlekłe stosowanie leku może wiązać się z gorszym wchłanianiem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, co wymaga ich suplementacji) leczenie nie powinno trwać >6 miesięcy, a w razie nieuzyskania zakładanego efektu utraty masy ciała, zaleca się je przerwać po 3 miesiącach^[11]. Spośród wszystkich leków zarejestrowanych obecnie do leczenia otyłości orlistat uchodzi za najmniej skuteczny. Co więcej, wywołuje on trudne do zaakceptowania skutki uboczne związane ze zwiększoną zawartością tłuszczu w kale. Uciążliwe dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (gazy z wydzieliną, parcie na stolec, tłuszczowe lub oleiste stolce, wzdęcie z oddawaniem gazów itp.), skłaniają wielu pacjentów do rezygnacji z terapii i istotnie ograniczają stosowanie tego leku w praktyce^[11].

5.2. Preparat złożony: naltrekson/ bupropion

Kolejnym preparatem jest lek złożony z dwóch substancji czynnych: chlorowodorku naltreksonu i chlorowodorku bupropionu. Oba składniki działają ośrodkowo i już wcześniej zostały zarejestrowane do stosowania z innych wskazań. Naltrekson jest antagonistą receptora opioidowego stosowanym w leczeniu uzależnień od alkoholu i opiatów. Natomiast bupropion jest nieselektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny oraz antagonistą acetylocholinergicznych receptorów nikotynowych

i zaleca się go w leczeniu ciężkich epizodów depresji oraz wspomagająco podczas leczenia uzależnienia od nikotyny^[11]. Połączenie chlorowodoru naltreksonu i chlorowodoru bupropionu jest uzasadnione ich synergistycznym działaniem, a efekt anorektyczny wynika z długotrwałej aktywacji neuronów anoreksygennych w podwzgórzu. Łączne stosowanie naltreksonu z bupropionem wpływa też na mezolimbiczny układ nagrody, zmniejszając apetyt rozumiany jako silna potrzeba spożywania konkretnych pokarmów^[11]. Wśród działań niepożądanych wymienia się: nudności, zaparcia, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, ospałość, szumy uszne, uderzenia gorąca, kołatania serca, wzmożoną potliwość, zaburzenia odczuwania smaku, suchość w jamie ustnej, świąd, łysienie, lęk, bezsenność, niepokój ruchowy, ból brzucha, ból stawów i mięśni, drażliwość, depresję oraz wzrost ciśnienia tętniczego^[11]. Do przeciwwskazań leku zalicza się przede wszystkim: niewyrównane nadciśnienie tętnicze, napady drgawek, guz nowotworowy w ośrodkowym układzie nerwowym, ChAD, zaburzenia odżywiania w przeszłości (bulimia, anoreksja), a także okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu alkoholu lub benzodiazepin u osoby uzależnionej, uzależnienie od długotrwanie przyjmowanych opioidów lub agonistów receptora opioidowego, przyjmowanie inhibitorów monoaminooksydazy w ciągu ≥ 14 dni, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, schyłkową niewydolność nerek oraz ciążę. Zaznacza się również, iż preparat wchodzi w liczne interakcje z lekami^[11]. Przeprowadzono cztery wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne III fazy, w których łącznie wzięło udział 4536 pacjentów. Badano skuteczność i ogólne skutki terapii lekiem złożonym z chlorowodoru bupropionu w dawce 360 mg i chlorowodoru naltreksonu w dawce 32 mg. W populacji pacjentów, którzy ukończyli 56-tygodniową obserwację stwierdzono średni ubytek masy ciała 5,9-11,5% w grupie stosującej lek, podczas gdy w grupie placebo wynosił on 1,8-7,3%. Ponadto w grupie stosującej lek obserwowano istotne zmniejszenie obwodu talii, poprawę insulinowrażliwości, obniżenie stężenia triglicerydów i zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. Ciśnienie tętnicze było stabilne, chociaż w grupie otrzymującej lek, stwierdzono nieznaczne przyspieszenie akcji serca^[16].

5.3. Liraglutyd

GLP-1 jest hormonem żołądkowo-jelitowym, wydzielanym głównie przez komórki enteroendokrynne jelit w dystalnej części okrężnicy i jelita krętego w odpowiedzi na bodźce odżywcze. Analogi GLP-1 stymulują

wydzielanie insuliny w zależności od stężenia glukozy, hamują wytwarzanie glukagonu i spowalniają opróżnianie żołądka, poprawiając w ten sposób wyrównanie glikemii. Ponadto wywołując poposiłkową sytość. W efekcie, mechanizmy te prowadzą do zmniejszenia masy ciała. Liraglutyd to lek, będący analogiem GLP-1. W 97% jest homologiczny z ludzkim GLP-1, różni się od naturalnego hormonu zaledwie dwoma aminokwasami. Dzięki niewielkim modyfikacjom istotnie wydłużono czas działania liraglutynu, co pozwala stosować go raz dziennie. Zmiany te nie miały istotnego wpływu na łączenie się leku ze swoistymi receptorami, co pozwoliło na uzyskanie efektów analogicznych do ludzkiego GLP-1^[11]. Początkowo liraglutyd zarejestrowano do leczenia cukrzycy typu 2, jednak w dawce mniejszej (0,8–1,8 mg/d) niż stosowana w leczeniu otyłości (3 mg/d). Przeciwwskazania do stosowania liraglutynu obejmują nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciążę i okres karmienia piersią. Ostrzeżenia dotyczą też m.in. potencjalnie zwiększonego ryzyka ostrego zapalenia trzustki, kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego, a także ryzyka odwodnienia- o czym należy informować pacjentów. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze schyłkową niewydolnością nerek oraz u osób ≥ 75 r.ż.^[11]. Działania niepożądane omawianego leku obejmują: nudności, zaburzenia wypróżniania, hipoglikemię, bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, ból w nadbrzuszu, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia, kamicy żółciową oraz reakcje zapalne w miejscu wstrzyknięcia^[11]. W 20-tygodniowym badaniu z udziałem 564 pacjentów, liraglutyd wykazał zależną od dawki utratę masy ciała w porównaniu z placebo (utrata masy większa o 5,8kg) lub orlistatem (utrata masy większa o 3,8kg). W 2-letnim badaniu rozszerzającym wyniki były podobne. W fazie terminalnej badania, pacjenci przyjmujący większą dawkę (2,4 i 3,0 mg) utrzymali spadek masy ciała o 7,8 kg. Liraglutyd (3 mg) przyniósł również korzyść w postaci zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej o 15,4%, a tkanki beztłuszczowej tylko o 2,0%. Częstość występowania zespołu metabolicznego po dwóch latach została zmniejszona odpowiednio o 52% i 59%, przy jednoczesnej poprawie parametrów ciśnienia tętniczego krwi i lipidogramu^[17]. W 56-tygodniowym badaniu porównano liraglutyd (3 mg) z placebo u 3731 pacjentów otyłych z dyslipidemią i/lub nadciśnieniem. Średnia utrata masy ciała wyniosła 8,0 kg wobec 2,6 kg w grupie placebo, przy jednoczesnej poprawie kilku czynników ryzyka kardiometabolicznego, hemoglobiny glikowanej (A1C) i jakości życia^[18]. W badaniu LEADER wykazano również, że liraglutyd zmniejszał liczbę poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów

z cukrzycą typu 2 w dawce niższej niż dawka zalecana w przypadku otyłości (1,8 mg vs 3 mg). Obecnie nie ma rzetelnych danych dotyczących wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z otyłością bez cukrzycy^[19].

5.4. Semaglutyd- najnowszy zarejestrowany lek na otyłość

6 stycznia 2022 roku EMA zarejestrowała najnowszy lek do leczenia farmakologicznego otyłości- semaglutyd. Kilka miesięcy wcześniej w tym samym wskazaniu zarejestrowała go FDA (amerykańska Agencja Żywności i Leków). Semaglutyd to kolejny analog GLP-1, 94% jest homologiczny z ludzkim GLP-1. Podobnie jak liraglutyd początkowo był opracowany i zarejestrowany do leczenia cukrzycy typu 2. Dzięki trzem strukturalnym modyfikacjom cząsteczki wydłużono półokres trwania z 2 minut dla naturalnego GLP-1 do około tygodnia dla semaglutylu, co dało możliwość stosowania leku raz w tygodniu^[11]. Semaglutyd, podobnie jak liraglutyd, bierze udział w złożonym mechanizmie kontroli spożycia pokarmu i zachowań żywieniowych, ponieważ oddziałuje na analogiczne punkty receptorowe GLP-1 i moduluje neurotransmisję w ośrodkowym układzie nerwowym. Ponadto wyniki badań wskazują, że semaglutyd wpływa na hedoniczny układ nagrody poprzez bezpośredni oraz pośredni wpływ na określone obszary mózgu (w tym przegrodę, wzgórze i ciało migdałowe). Efektami klinicznymi semaglutylu są zmniejszone spożycie kalorii oraz zwiększone uczucie sytości i kontroli nad jedzeniem. Dodatkowo semaglutyd osłabia apetyt na pokarmy o dużej zawartości tłuszczu. W badaniach klinicznych potwierdzono, że jego przyjmowanie pozwala uzyskać istotnie większą średnią redukcję masy ciała, obwodu talii oraz zawartości tkanki tłuszczowej w porównaniu z efektami obserwowanymi w analogicznych badaniach rejestracyjnych z zastosowaniem liraglutylu^[11]. Bardzo istotne są również korzyści z obwodowego działania semaglutylu, wynikające z pobudzenia receptorów dla GLP-1 poza ośrodkowym układem nerwowym. Efekty te obejmują m.in.: działanie antyhiperglikemiczne, ochronny wpływ na komórki β wysp trzustkowych, poprawę insulinowrażliwości, właściwości wazo-, kardio- oraz hepatoprotekcyjne. Podobne właściwości wykazano w przypadku liraglutylu^[11]. Poniżej przedstawiono wyniki czterech podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań kontrolowanych placebo, w których testowano skuteczność i ogólne skutki terapii semaglutylu (2,4 mg)^[20]. W badaniu STEP-1 (68 tygodni), wzięło udział 1961 dorosłych z otyłością lub nadwagą i schorzeniami współistniejącymi. Osoby otrzymujące semaglutyd straciły średnio 15,3 kg (14,9% masy początkowej), co stanowiło

o 12,7 kg (12,4%) większą utratę masy ciała niż osoby otrzymujące placebo. Odsetki uczestników z utratą masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ w przypadku semaglutydu wynosiły 86,4%, 69,1,8%, 50,5% i 32%, znacznie więcej niż w przypadku placebo (odpowiednio 31,5%, 12,0%, 4,9% i 1,7%)^[21]. Badaniu STEP-2 (68 tygodni) poddano 1210 osób z cukrzycą typu 2 (które zazwyczaj tracą mniej na wadze niż osoby bez cukrzycy). Stwierdzono, że osoby otrzymujące semaglutyd straciły 9,7 kg (9,6%), co stanowiło o 6,1 kg (6,2%) większą utratę masy ciała niż badani otrzymujący placebo. 25,8% uczestników leczonych semaglutydem (w porównaniu z 3,2% uczestników otrzymujących placebo) straciło $\geq 15\%$ masy ciała^[22]. W badaniu STEP-3 (68 tygodni) oceniano dodatkowy wpływ semaglutydu do intensywnego leczenia behawioralnego u 611 dorosłych z nadwagą/otyłością. Uczestnicy w grupie semaglutydu stracili 16,8 kg (16,0%), co stanowiło o 10,6 kg (10,3%) większą utratę masy ciała niż uczestnicy w grupie placebo, przy czym 55,8% uczestników leczonych semaglutydem (w porównaniu z 13,2% uczestników otrzymujących placebo) straciło $\geq 15\%$. Co ważne, wskaźniki utrzymania wagi przy terapii semaglutydem były znacznie wyższe niż przy innych lekach przeciw otyłości. $>90\%$ uczestników dokonało oceny masy ciała w 68. tygodniu i/lub wzięło udział w końcowej wizycie w 75. tygodniu badania, co daje potwierdzenie wiarygodności wyników^[23]. W badaniu STEP-4, z udziałem 803 dorosłych osób bez cukrzycy, badano wpływ kontynuacji stosowania semaglutydu przez 68 tygodni w porównaniu z przejściem na placebo po 20 tygodniach. Stwierdzono dodatkową utratę masy ciała o 7,9% wśród osób kontynuujących leczenie, w porównaniu z przyrostem masy ciała o 6,9% wśród osób, którym zmieniono leczenie na placebo (co daje ostateczną utratę masy ciała o 14,8% po odjęciu placebo). Badanie to potwierdziło konieczność kontynuowania farmakoterapii przeciw otyłości w celu uzyskania trwałych korzyści^[24]. Działania niepożądane związane z semaglutydem miały głównie charakter żołądkowo-jelitowy i były podobne do innych GLP1. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń związanych z pęcherzykiem żółciowym, co jest typowe w przypadku dużej i gwałtownej utraty masy ciała. Zarejestrowano również spadek ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym obniżenie skurczowego ciśnienia krwi, stężenia lipidów i hemoglobiny glikowanej^[24]. Semaglutyd w dawce 2,4 mg jest obecnie badany w dużym, wielośrodkowym badaniu pod względem wyników sercowo-naczyniowych (CVOT) u uczestników bez cukrzycy, ale z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych^[25].

6. Inne możliwości wsparcia farmakologicznego w leczeniu otyłości, niezarejestrowane w tym wskazaniu w Polsce

Oprócz czterech wyżej wymienionych, zarejestrowanych w Polsce, leków stosowanych w długoterminowej terapii otyłości FDA zatwierdziło dodatkowo:

- lek złożony: fentermina-topiramata
- lorkaseryna
- setmelanotyd

6.1. Lek złożony: fentermina-topiramata

6.1.1. Monoterapia fenterminą

Fentermina od lat jest wykorzystywana w krótkotrwałym (kilka tygodni) wspomaganiu leczenia otyłości. Zarejestrowana w tym wskazaniu w 1959 r. przez FDA stała się z czasem najczęściej przepisywanym lekiem wspomagającym leczenie otyłości w Stanach Zjednoczonych. Fentermina wykazuje działanie sympatykomimetyczne, pobudza wydzielanie norepinefryny w podwzgórzu- co w efekcie zmniejsza łaknienie. Jednocześnie prezentuje mniejszy potencjał uzależniający od amfetaminy, której jest pochodną^[26]. Najbardziej rozszerzonym badaniem wykonanym z fenterminą była 36-tygodniowa próba datowana na 1968 rok, w której oceniano ciągłe i przerywane podawanie fenterminy, co prowadziło do większej utraty wagi niż placebo (-12,2 i -13,0 kg w przypadku ciągłego i przerywanego stosowania vs -4,8 kg w grupie placebo)^[26]. Dodatkową zaletą monoterapii fenterminy jest stosunkowo niski koszt leczenia, jednak na dzień dzisiejszy nie ma długoterminowych danych dotyczących jej skuteczności i skutków ubocznych, co obecnie wyklucza ten lek z przewlekłego stosowania. Preparaty fenterminy nie są dostępne w Polsce, istnieje jedynie możliwość pozyskania ich w ramach importu docelowego^[27].

6.1.2. Topiramata

Topiramata jest lekiem przeciwdrgawkowym, który blokuje kanały sodowe zależne od napięcia błonowego, zwiększa aktywność GABA (kwas γ -aminomasłowy), wykazuje antagonizm wobec receptora dla kwasu glutaminowego (receptory AMPA/kainowe) i anhidrazy węglanowej. Jednak dokładny mechanizm wpływający na redukcję masy ciała nie jest do końca poznany.

Badania na zwierzętach sugerują, że topiramate powoduje zwiększenie wydatku energetycznego organizmu oraz hamuje apetyt, przez co spożycie kalorii jest zmniejszone. Lek ten wykorzystuje się w terapii napadów drgawkowych oraz w profilaktyce epizodów migreny u dorosłych. Badania kliniczne prowadzone w tych wskazaniach wykazały, że jednym z działań niepożądanych topiramatu jest redukcja masy ciała, co dało podstawę badaniom nad użyciem topiramatu we wspomaganiu leczenia otyłości^[27].

6.1.3. Lek złożony: fentermina/topiramid

Lek ten został dopuszczony do obrotu przez FDA w roku 2012, jednak dotychczas nie otrzymał pozytywnej opinii EMA. EMA swoją decyzję uzasadnia tym, że nie jest znany długotrwały wpływ fenterminy na układ krążenia ani topiramatu na funkcje poznawcze i zaburzenia psychiczne, a potencjalne korzyści z takiego leczenia nie przewyższają ryzyka z nim związanego^[25]. W badaniu Conquer, w którym badano skuteczność złożonego leku fenterminy i topiramidu, wzięło udział 2487 pacjentów. Wyniki wykazały utratę masy ciała o 1,4 kg w grupie placebo versus 8,1 kg w grupie fenterminy-topiramatu (7,5/46 mg) po 56 tygodniach^[28]. W badaniu rozszerzającym (Sequel), które śledziło pacjentów przez dodatkowe 52 tygodnie, pacjenci na niskiej dawce w grupie fenterminy topiramatu osiągnęli (po 108 tygodniach od rozpoczęcia pierwotnego badania) średnią utratę masy ciała o 9,6 kg w porównaniu z 2,1 kg w grupie placebo^[29]. Utrata masy ciała w drugim roku była mniej widoczna. Jednak większość uczestników badania była w stanie utrzymać uzyskaną masę ciała, podczas gdy w grupie placebo nastąpił niewielki jej wzrost^[27]. Uczestnicy w grupie fenterminy-topiramatu wykazali również poprawę zmiennych sercowo-naczyniowych i metabolicznych oraz mniejszą częstość występowania cukrzycy w porównaniu z placebo^[27]. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku to parestezje, zawroty głowy, dysgeuzja, bezsenność, zaparcia i suchość w ustach. U pacjentów z grupy przyjmującej lek obserwowano niewielkie obniżenie ciśnienia krwi kosztem marginalnego wzrostu częstości akcji serca^[27]. Połączenie fenterminy z topiramatem jest przeciwwskazane w ciąży ze względu na teratogenność (ryzyko wystąpienia rozszczepów orofacialnych u niemowląt narażonych na działanie leku w pierwszym tryestrze ciąży). Obowiązkowo należy wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem stosowania leku u kobiet w wieku rozrodczym, a następnie powtarzać go co miesiąc. Jest również przeciwwskazany u pacjentów z nadczynnością tarczycy lub jaskrą z ostrym kątem przesączania i nie należy go rozpoczynać u pacjentów, którzy

w ciągu ostatnich 14 dni przyjmowali inhibitory monoaminooksydazy. Należy również unikać stosowanie omawianego leku u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie ze względu na zwiększone ryzyko związane z topiramatem^[27].

6.2. Setmelanotyd

Setmelanotyd to agonista melanokortyny. Został zatwierdzony w 2020 roku ze wskazaniem do leczenia otyłości i kontroli uczucia głodu towarzyszącej potwierdzonym (w badaniach genetycznych), związanego z bialleliczną utratą funkcji, niedoborom proopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat. Ze względu na rzadkość występowania takich zespołów, setmelanotyd został zatwierdzony bez długoterminowych badań kontrolowanych placebo, ale z dowodami na istotny wpływ na redukcję masę ciała^[20].

6.3. Lorkaseryna

Ten selektywny agonista receptora serotoninowego 2C jest dopuszczony do długotrwałego leczenia otyłości przez FDA, jednak do tej pory nie został zatwierdzony przez EMA. Lek selektywnie aktywuje receptor 5HT-2c na anoreksygennych neuronach POMC zlokalizowanych w podwzgórzu. W efekcie możliwe jest odczuwanie sytości po spożyciu mniej kalorycznego posiłku. Skuteczność terapeutyczna tego leku jest podobna do orlistatu czy fenterminy. Przeprowadzona analiza trzech randomizowanych badań wskazuje na utratę około 3,2 kg w porównaniu z placebo w pierwszym roku leczenia. Z uwagi na małe nasilenie objawów ubocznych leczenie lorkaseryną jest rzadko przerywane, dlatego spodziewany efekt końcowy długotrwałego leczenia jest raczej zadowalający. Głównymi objawami ubocznymi leczenia są zawroty głowy, nudności oraz infekcje górnych dróg oddechowych. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie tej substancji skutkowało wzrostem ryzyka wystąpienia hipoglikemii i niejednokrotnie koniecznością redukcji dawki leków hipoglikemizujących. Wcześniej stosowane leki z tej grupy, takie jak fenfluramina i deksfenfluramina, powodowały uszkodzenie zastawek serca, co było powodem wycofania ich z lecznictwa. Jednak lorkaseryna, z uwagi na swój selektywny wpływ na receptor serotoninowy 5-HT_{2C} (bez pobudzenia 5-HT_{2a} i 5HT_{2b}), nie wykazuje tego typu działań ubocznych. Mając na uwadze mechanizm działania, należy unikać stosowania lorkaseryny

w połączeniu z lekami serotoninergicznymi lub antydopaminergicznymi, gdyż może to skutkować rozwojem zespołu serotoninowego^[27].

6.4. Przegląd systematyczny i metaanaliza porównawcza skuteczności niektórych leków stosowanych w terapii otyłości

W 2021 roku dokonano przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej, porównując skuteczność i ogólne skutki działania najczęściej stosowanych preparatów w terapii otyłości^[30]. Przeprowadzona metaanaliza 28 randomizowanych badań klinicznych objęła 27 badań porównujących substancję czynną i placebo (16 badań z zastosowaniem orlistatu, 3 lorkaseryny, 4 naltreksonu-bupropionu, 2 fenterminy-topiramatu i 2 liraglutytu) oraz jedno badanie porównujące liraglutyd z orlistatem. Czas obserwacji we wszystkich badaniach wynosił 52 ± 4 tygodnie. Łącznie w badaniach uczestniczyło ponad 29 000 pacjentów, w średnim wieku 46 lat, z przewagą kobiet (74%), a średnia wartość BMI wynosiła $36,1 \text{ kg/m}^2$. W 8 z analizowanych badań uczestniczyli chorzy na otyłość z rozpoznaną cukrzycą typu 2. Przedstawiono następujące wyniki:

- Różnica średniej redukcji masy ciała w porównaniu z placebo była najmniejsza w badaniach z zastosowaniem orlistatu i wynosiła 2,6 kg. Średnia redukcja masy ciała w porównaniu z placebo pozostałych analizowanych leków wynosiła, odpowiednio: dla lorkaseryny 3,2 kg, naltreksonu z bupropionem 5 kg, liraglutytu 5,2 kg, a fenterminy z topiramidem 8,8 kg.
- Mediana odsetka pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 5-procentową redukcję masy ciała w stosunku do wyjściowej, wynosiła 23% u pacjentów stosujących placebo, 44% u leczonych orlistatem, 49% lorkaseryną, 55% naltrekson z bupropionem, 63% liraglutydem i 75% fenterminą z topiramatem.
- Natomiast, co najmniej 10-procentową redukcję masy ciała uzyskano u 9% pacjentów stosujących placebo, 20% pacjentów leczonych orlistatem, 25% lorkaseryną, 30% naltreksonem-bupropionem, 34% liraglutydem i 54% fenterminą z topiramatem.
- Stosowanie wszystkich analizowanych leków wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, które częściej wymuszały przerwanie leczenia niż w grupach placebo. Najrzadziej takie działania niepożądane występowały wśród leczonych lorkaseryną,

następnie orlistatem, fenterminą z topiramatem, naltreksonem z bupropionem. Najczęściej takie skutki uboczne prezentowała grupa leczona liraglutydem.

Z powyższej analizy można wywnioskować, iż najskuteczniejszym lekiem (wśród porównywanych) w redukcji masy ciała okazał się lek złożony: fentermina/topiramat. Natomiast najmniej skutecznym- orlistat. Najmniejsze ryzyko działań niepożądanych wykazywał lek- lorkaseryna. Natomiast największe takie ryzyko obserwowano w terapii liraglutydem.

7. Inne możliwości, perspektywy i obiecujące doniesienia w farmakologicznym wsparciu leczenia otyłości

7.1. Tirzepatyd

Tirzepatyd, zwany twinkretyną, działa jako agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), ale także receptora glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP). Tirzepatyd w pięciu kluczowych badaniach wykazał wysoką skuteczność zarówno w obniżaniu odsetka hemoglobiny glikowanej, jak i redukcji masy ciała przy równoczesnym wysokim profilu bezpieczeństwa. W związku z tym, 13 maja 2022, otrzymał pozytywną opinię FDA ze wskazaniem do leczenia cukrzycy. Najnowsze dane dotyczące zastosowania tirzepatydu w leczeniu otyłości pochodzą z wielośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania SURMOUNT-1 (rozpoczętego w 2019 roku), w którym wzięło udział 2539 uczestników różnego pochodzenia^[31]. Osoby badane były otyłe lub miały nadwagę oraz co najmniej jedną chorobę współistniejącą, ale nie cukrzycę. Uczestników randomizowano i podawano im raz w tygodniu 5, 10 albo 15 mg tirzepatydu lub placebo przez 18 miesięcy. Przed uwzględnieniem odstawienia leku u uczestników przyjmujących tirzepatyd zaobserwowano redukcję masy ciała o 16,0% (16 kg) w następstwie stosowania dawki 5-miligramowej, 21,4% (22 kg) w następstwie stosowania dawki 10-miligramowej i 22,5% (24 kg) w następstwie przyjmowania 15 mg leku. Natomiast u osób w grupie przyjmującej placebo odnotowano redukcję masy ciała na poziomie zaledwie 2,4% (2 kg). Ponad połowa pacjentów przyjmujących 10- i 15-miligramowe dawki tirzepatydu (odpowiednio 55% i 63%) doświadczyła co najmniej 20-procentowej redukcji masy ciała, w porównaniu z zaledwie 1,3-procentową redukcją wagi w grupie placebo. Ogólne bezpieczeństwo i tolerancja leku były podobne jak w przypadku innych agonistów GLP-1,

przy czym zdarzenia niepożądane miały charakter żołądkowo-jelitowy i narastały wraz ze zwiększeniem dawki. Trwają dalsze badania nad tirzepatydem jako potencjalnym lekiem w terapii otyłości. Wyniki badań SURMOUNT-2, SURMOUNT-3 i SURMOUNT-4 spodziewane są w 2023 roku. Oczekuje się więc, że tirzepatyd może zostać w niedalekiej przyszłości dopuszczony do obrotu przez FDA, ze wskazaniem do leczenia otyłości. Istnieje jednak pewne ograniczenie. Wyniki badania SURPASS CVOT (około 12 500 uczestników), którego celem jest zbadanie wpływu leku na ryzyko sercowo-naczyniowe ukażą się dopiero około 2025 roku, co rodzi możliwe wydłużenie procedury zatwierdzającej i ewentualne niepowodzenie^[32].

7.2. Perspektywa wykorzystania inhibitorów transportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) w terapii otyłości

Grupą leków obecnie budzącą zainteresowanie w kontekście wspomagania leczenia otyłości są inhibitory transportera sodowo-glukozowego typu 2, czyli flozyny. To stosunkowo nowe leki zarejestrowane do leczenia cukrzycy typu 2. W efekcie ich działania zostaje wywołana glukozuria. Dobowa utrata glukozy z moczem wynosi od ok. 70 do ponad 100 gramów, co odpowiada deficytowi nawet ok. 470 kcal/ 24 h. Do działań niepożądanych flozyn należą: zwiększona częstość zakażeń układu moczowo-płciowego oraz możliwość związanego z diurezą osmotyczną odwodnienia czy obniżenia ciśnienia tętniczego. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest minimalne, pod warunkiem że leki są stosowane w monoterapii. Bezpieczeństwo i skuteczność tej grupy leków skłoniły do przeprowadzenia badań u chorych na otyłość bez cukrzycy. Kanagliflozyna w dawkach 50 mg, 100 mg i 300 mg w obserwacji 12-tygodniowej powodowała istotnie większą redukcję masy ciała niż placebo (odpowiednio -2,2%, -2,9%, -2,7% vs -1,3%) przy dobrym profilu bezpieczeństwa oraz braku wpływu na stężenie glukozy i insuliny w krążeniu^[33]. W 2018 roku opublikowano również wyniki dotyczące połączenia kanagliflozyny z fenterminą, u osób z nadwagą i otyłością bez cukrzycy, w których obserwowano 6,9-procentową redukcję masy ciała w porównaniu z placebo (26 tygodni). Leczenie za pomocą tych substancji, jak i ich kombinacji, wymaga jednak dalszych badań, szczególnie pod kątem bezpieczeństwa leczenia długotrwałego, a zwłaszcza aspektu ryzyka sercowo-naczyniowego^[27]. W 2022 roku ukazał się przegląd opublikowanych analiz na temat wpływu SGLT-2 na potencjalną redukcję masy ciała. Badacze porównali grupę SGLT-2 z grupą kontrolną (inne leki i placebo) i stwierdzili, że: pacjenci z nadwagą/otyłością

bez cukrzycy, przyjmujący SGLT-2 zmniejszyli masę ciała (WMD = -1,33, $p = 0,002$) i obwód talii (WMD = -1,94, $p = 0,03$). Ponadto, we wnioskach ujęto, iż: stosowanie SGLT-2 jest skuteczniejsze niż inne interwencje w zakresie utraty masy ciała $\geq 5\%$, ale nie w zakresie utraty masy ciała $\geq 10\%$. Ponadto nie stwierdzono istotnych zmian innych parametrów metabolicznych, takich jak stężenie glukozy w osoczu na czczo, lipidów oraz ciśnienia tętniczego krwi^[34]. Z powyższego wynika, iż SGLT-2 są obiecującą grupą leków, możliwą do wykorzystania w redukcji masy ciała i obwodu talii w ograniczonym zakresie u osób z nadwagą/otyłością, bez cukrzycy. Sugeruje się jednak, iż mogą potencjalnie zwiększać ryzyko infekcji układu moczowo-płciowego, czego nie można lekceważyć^[34].

7.3. Gelesis100

Gelesis100, to zatwierdzona przez FDA, hydrożelowa kapsułka, której cząsteczki pęcznieją w żołądku i jelicie cienkim, powodując uczucie sytości, a w efekcie redukcję masy ciała. W badaniu GLOW oceniono długoterminowe (24 tygodnie) bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Gelesis100 u pacjentów z nadwagą lub otyłością z rozpoznanymi stanami przedcukrzycowymi i cukrzycą typu 2, stwierdzając brak istotnego ryzyka leczenia. W badaniu tym wykazano, że terapia Gelesis100 wiąże się z większą utratę masy ciała w stosunku do placebo (6,4% vs 4,4%). Co ważne, 59% pacjentów leczonych produktem Gelesis100 osiągnęło utratę masy ciała $\geq 5\%$, a 27% osiągnęło $\geq 10\%$ w porównaniu z odpowiednio 42% i 15% w grupie placebo. Pacjenci leczeni produktem Gelesis100 mieli dwukrotnie większe szanse na osiągnięcie utraty masy ciała $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ w porównaniu z placebo. Pacjenci ze stanem przedcukrzycowym lub lekooporną cukrzycą typu 2 mieli sześciokrotnie większe szanse na osiągnięcie $\geq 10\%$ utraty wagi, stosując Gelesis100^[35]. Z powyższego wynika, iż Gelesis100 jest obiecującą perspektywą terapii patologicznie nadmiernej masy ciała o wysoce pożądanym profilu bezpieczeństwa i tolerancji.

7.4. Celistat

Trwają również badania nad cetilistatem, który podobnie jak orlistat, hamuje aktywność lipazy trzustkowej. W 12-tygodniowym badaniu obserwowano redukcję masy ciała większą o 3,3-4,1 kg u pacjentów leczonych cetilistatem w porównaniu z placebo. Wykazywał łagodne do umiarkowanych

działania niepożądane, głównie o charakterze żołądkowo-jelitowym, z częstością mniejszą niż orlistat. Obecnie jest zatwierdzony i stosowany w Japonii do leczenia otyłości z powikłaniami^[36].

7.5. Kombinacje leków

Rozpoczęto również badania nad nowymi kombinacjami leków, gdyż ich różne mechanizmy działania pozwalają na łączenie dwóch lub więcej klas substancji, co otwiera liczne terapeutyczne drogi, mogące znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości. Jednym z nich jest kombinacja bupropionu i zonisamidu (lek przeciwpadaczkowy), który w trakcie 12-tygodniowego randomizowanego badania u 18 pacjentek z otyłością wykazał redukcję masy ciała o 7,2 kg w porównaniu z 2,9 kg w monoterapii zonisamidem^[27]. Badano też kombinację pramlintydu z fenterminą, podczas której wykazano 11,3-procentową redukcję masy ciała w 24-tygodniowym badaniu, co było statystycznie efektywniejszym leczeniem w porównaniu z grupą placebo i samym pramlintydem^[27]. Obiecujące wydają się wyniki badania DURATION-8, oceniające między innymi redukcję masy ciała pod wpływem dapagliflozyny (10 mg p.o. raz dziennie) i eksenatydu (2 mg s.c. raz w tygodniu) u pacjentów z niewyrównaną stosowaniem metforminy (1,5 g/dobę) cukrzycą typu 2. Wyniki tego badania potwierdzają zarówno przydatność tych grup leków w kontroli glikemii, jak i leczeniu otyłości (redukcja masy ciała o 3,4 kg w ciągu 28 tygodni). Podwójne łączone leczenie tymi substancjami okazało się również skuteczne u otyłych pacjentów bez cukrzycy, zarówno w kontekście redukcji masy ciała, ograniczenia stanów przedcukrzycowych oraz korzystnego wpływu na ciśnienie tętnicze^[37].

8. Wnioski i podsumowanie

W świetle medycyny opartej na faktach (EBM, evidence-based medicine) oraz zaleceń towarzystw naukowych nie ulega wątpliwości fakt, że otyłość jest trudną i przewlekłą chorobą metaboliczną niosącą ryzyko poważnych powikłań. Podobnie jak w wypadku innych stanów przewlekłych niezbędne jest wdrożenie jej stałego i kompleksowego leczenia, które obejmuje: restrykcje kaloryczne, ćwiczenia fizyczne, wsparcie farmakologiczne oraz chirurgię bariatryczną. Aktualnie na terenie Unii Europejskiej dostępne są 4 leki zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) ze wskazaniem do leczenia otyłości. Jednak, w innych krajach świata wykorzystywane są z powodzeniem

liczne inne substancje, zatwierdzone przez FDA (Food and Drug Administration, Agencja Żywności i Leków). Ponadto, trwają intensywne badania nad skutecznością i ogólnymi skutkami działania substancji potencjalnie korzystnych w efektywnej terapii nadmiernej masy ciała. Obiecujące wyniki dają badania nad nowymi kombinacjami leków. Autorzy niniejszej pracy wiążą nadzieję z poszerzeniem grupy leków, wspierających terapię otyłości, zatwierdzonych do stosowania w Europie. Intensyfikacja badań nad obiecująco prezentującymi się lekami, daje perspektywę na poprawę skuteczności nieinwazyjnego leczenia otyłości w przyszłości.

Referencje

- [1] World Health Organisation. Obesity and Overweight. World Health Organisation. Published June 9, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [2] Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity*. 2018;27(1):7-9. doi:<https://doi.org/10.1002/oby.22378>.
- [3] Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, de Matos MG. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *European Journal of Public Health*. 2017;28(2):295-300. doi:<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx143>.
- [4] Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013–2014) and comparison with the WOBASZ study (2003–2005). *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online August 18, 2016. doi:<https://doi.org/10.20452/pamw.3499>.
- [5] Obesity rate by body mass index (BMI) (sdg_02_10). ec.europa.eu. Accessed February 22, 2023. https://ec.europa.eu/eurostat/cache/metadata/en/sdg_02_10_esmsip2.htm.
- [6] NEEL JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”?. *American journal of human genetics*. 1962;14(4):353-362. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1932342/>.

- [7] Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *British medical bulletin*. 2001;60(1):5-20. doi:<https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>.
- [8] Jéquier E. Pathways to obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26 Suppl 2:S12-17. doi:<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802123>.
- [9] Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*. 2016;388(10046):776-786. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30175-1).
- [10] Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. Published online May 4, 2016:i2156. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.i2156>.
- [11] Zalecenia PTLO 2022. Rozdział 10. Farmakoterapia otyłości. www.mp.pl. Accessed February 22, 2023. <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/303535>.
- [12] Sombra LRS, Anastasopoulou C. Pharmacologic Therapy For Obesity. PubMed. Published 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562269/>.
- [13] Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2003;27(1):155-161. doi:<https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155>.
- [14] Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity. *Annals of Internal Medicine*. 2005;142(7):532. doi:<https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00012>.
- [15] LeBlanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of Primary Care–Relevant Treatments for Obesity in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive

- Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(7):434. doi:<https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00006>.
- [16] Olszanecka-Glinianowicz M, Zakład P, Zdrowia, Otyłości L, Patofizjologii K. *Choroby Serca i Naczyń*. 2016;13:333-348. Accessed February 22, 2023. https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/download/50197/37091.
- [17] Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *International Journal of Obesity*. 2011;36(6):843-854. doi:<https://doi.org/10.1038/ijo.2011.158>.
- [18] Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity*. 2013;37(11):1443-1451. doi:<https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120>.
- [19] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-322. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>.
- [20] Yanovski SZ, Yanovski JA. Progress in Pharmacotherapy for Obesity. *JAMA*. 2021;326(2):129. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2021.9486>.
- [21] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(11). doi:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
- [22] Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10278):971-984. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00213-0).
- [23] Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP

- 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>.
- [24] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>.
- [25] Kardiologia po Dyplomie - Farmakoterapia we wspomaganiu leczenia otyłości – aktualn... podyplomie.pl. Accessed February 22, 2023. <https://podyplomie.pl/kardiologia/25123>.
- [26] Jf M, Ac M, Em W, Lj D. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *British medical journal*. 1968;1(5588). doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.1.5588.352>.
- [27] Via Medica Journals. journals.viamedica.pl. Accessed February 22, 2023. <https://journals.viamedica.pl/endokrynologia>.
- [28] Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;377(9774):1341-1352. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60205-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60205-5).
- [29] Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;95(2):297-308. doi:<https://doi.org/10.3945/ajcn.111.024927>.
- [30] Salari N, Jafari S, Darvishi N, et al. The best drug supplement for obesity treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. Published online October 18, 2021. doi:<https://doi.org/10.1186/s13098-021-00733-5>.
- [31] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. Published online June 4, 2022. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa2206038>.

- [32] Eli Lilly and Company. The Effect of Tirzepatide Versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433). Published September 2, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433>.
- [33] Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: Effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity*. 2013;22(4):1042-1049. doi:<https://doi.org/10.1002/oby.20663>.
- [34] Shi Y, Si Y, Fu R, et al. Efficacy and safety of SGLT-2i in overweight/obese, non-diabetic individuals: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endokrynologia Polska*. Published online January 31, 2022. doi:<https://doi.org/10.5603/ep.a2021.0102>.
- [35] Greenway FL, Aronne LJ, Raben A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Gelesis100: A Novel Nonsystemic Oral Hydrogel for Weight Loss. *Obesity*. 2018;27(2):205-216. doi:<https://doi.org/10.1002/oby.22347>.
- [36] Gras J. Cetilistat for the treatment of obesity. *Drugs of Today*. 2013;49(12):755. doi:<https://doi.org/10.1358/dot.2013.49.12.2099318>.
- [37] Jabbour SA, Frías JP, Ahmed A, et al. Efficacy and Safety Over 2 Years of Exenatide Plus Dapagliflozin in the DURATION-8 Study: A Multicenter, Double-Blind, Phase 3, Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2528-2536. doi:<https://doi.org/10.2337/dc19-1350>.

ZASTOSOWANIE DIETY KETOGENNEJ W MEDYCYNIE

Grażyna Waśka¹, Paulina Książopolska², Natalia Hajok²,
Mateusz Blaut², Kacper Kuzan², Iga Kwas²

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

Abstrakt: Dieta ketogenna (ang. ketogenic diet, KD) to dieta dostarczająca energii głównie z tłuszczu (do 90%) i ograniczająca węglowodany do 10% wartości energetycznej diety. Wprowadzenie wymienionych założeń prowadzi do ketozy odżywczej i wpływa na szereg różnych mechanizmów w organizmie człowieka. W ostatnich latach nastąpił gwałtowny wzrost zainteresowania KD wśród badaczy, napędzany obiecującymi wynikami badań w kontekście licznych chorób o różnych mechanizmach i etiologiach. Okazuje się, że KD może mieć pozytywny wpływ na zdrowie i jakość życia pacjentów w niejednej dziedzinie medycyny, m.in. psychiatrii, endokrynologii, neurologii. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie możliwości związanych z zastosowaniem KD u pacjentów w wybranych schorzeniach i zobrazowanie wielokierunkowego działania diety.

Słowa kluczowe: dieta ketogenna, ketoza odżywcza

Abstract: The ketogenic diet (KD) is a diet that provides energy mainly from fat (up to 90%) and limits carbohydrates to 10% of the energy value of the diet. The introduction of the above-mentioned principles leads to nutritional ketosis and affects a number of different mechanisms in the human body. In recent years, there has been a surge of interest in KD among researchers, driven by promising findings in a number of diseases with different mechanisms and aetiologies. It appears that KD can have a positive impact on the health and quality of life of patients in more than one medical field, including psychiatry, endocrinology, neurology. The aim of this study is to present the possibilities associated with the use of KD in patients with selected conditions and to illustrate the multidirectional effects of the diet.

Keywords: ketogenic diet, nutritional ketosis

1. Wstęp

Dieta ketogenna (ang. ketogenic diet, KD) jest dietą niskowęglowodanową, gdzie węglowodany stanowią do 10% wartości energetycznej diety i wysokotłuszczową, która dopuszcza do 90% całkowitego dochodu kalorycznego z tłuszczu. Zakłada ona również, że ilość białek powinna być adekwatna do zapotrzebowania [1,2,3]. Realizacja założeń diety prowadzi do ketozy odżywczej, czyli zwiększonej produkcji ciał ketonowych, tj. β -hydroksymaślanu (BHB), acetoctanu (AcC) i acetonu [4,5]. Stanowią one dodatkowe źródło energii dla komórek, a także pełnią rolę cząsteczek sygnałowych, wpływają modulująco na procesy zapalne i stres oksydacyjny oraz uczestniczą w po-translacyjnych modyfikacjach białek [4,6].

Chociaż KD była skutecznie stosowana w terapii padaczki odpornej na leki już od lat 20 ubiegłego wieku, tego rodzaju leczenie zostało pierwszy raz zastosowane w Polsce dopiero w roku 2000 [7,8]. Natomiast wyraźny wzrost zainteresowania oraz intensyfikacja badań wpływu ketozy żywieniowej na fizjologię i patofizjologię człowieka nastąpiły dopiero w ostatnich latach [1]. Aktualnie bada się zastosowanie KD w terapii m.in. otyłości [8], cukrzycy typu 2 [9], zespołu policystycznych jajników [10], niektórych nowotworów [11,12,13], chorób neurodegeneracyjnych [14,15], autyzmu [16], depresji i innych zaburzeń psychicznych [17,18].

2. Objawy niepożądane i przeciwwskazania do stosowania KD

Krótkoterminowe efekty KD w dużym zakresie zostały już opisane, natomiast długoterminowe implikacje zdrowotne nie zostały jeszcze dobrze udokumentowane [8,19].

Do najczęstszych działań niepożądanych zaliczamy hiperlipidemię, która występuje aż u 60% dzieci leczonych KD [19]. Do innych częstych i stosunkowo niewielkich, krótkoterminowych skutków ubocznych KD zaliczamy nudności, wymioty, ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy, bezsenność, trudności w tolerancji wysiłku fizycznego i zaparcia, czasami określane jako „keto grypa” [8,20]. Zapewnienie odpowiedniego spożycia płynów i elektrolitów może pomóc przeciwdziałać niektórym z tych objawów [8]. Problemy żołądkowo-jelitowe są bardzo powszechne i występują u około $\frac{3}{4}$ wszystkich pacjentów stosujących KD. Obejmują one oprócz zaparć, również refluks żołądkowo-przełykowy. Odnotowano kilka przypadków zapalenia trzustki, stłuszczenia wątroby i chorób dróg żółciowych. Niektóre opracowania sugerują wpływ

na zaburzenia wzrostu oraz rozwój osteoporozy ^[21]. Możliwym skutkiem ubocznym według niektórych autorów jest także rzadki stan zapalny skóry- prurigo pigmentosa (PP), który wraz z popularyzacją stosowania KD w ostatnich latach jest coraz częściej opisywanym stanem towarzyszącym ketozie, a nawet zyskał rozgłos w mediach społecznościowych w postaci licznych wzmianek o “Keto-rash” ^[22]. Długoterminowe działania niepożądane obejmują hipoproteinemię, kamicę nerkową oraz niedobory witamin i minerałów. Osoby cierpiące na cukrzycę i przyjmujące insulinę lub doustne środki hipoglikemizujące cierpią na ciężką hipoglikemię, jeśli leki nie zostaną odpowiednio dostosowane przed rozpoczęciem tej diety ^[8].

W modelach zwierzęcych wykazano, że KD, bazująca na produktach dostarczających dużej ilości białka, wiąże się ze znacznym wydalaniem związków azotowych i może przyczynić się do uszkodzenia nerek. Nadmierna podaż białka z dietą może również prowadzić do zaburzeń elektrolitowych. Dodatkowo, należy mieć na względzie, że zarówno diety wysokobiałkowe, jak i wysokotłuszczowe, dostarczają znacznych ilości cholesterolu i nasyconych kwasów tłuszczowych, zwiększając ryzyko rozwoju miażdżycy ^[17].

Tradycyjnie uważane za wysokobiałkowe, KD są często postrzegane jako potencjalnie szkodliwe dla funkcji nerek. Systematyczny przegląd wyników badań nad nerkami wykazał, że dieta ketogeniczna o bardzo niskiej zawartości kalorii wydaje się mieć niewielki wpływ na nerki, chociaż oceniane badania obejmowały tylko osoby dorosłe z prawidłową funkcją nerek, a diety były dość zróżnicowane pod względem proporcji makroskładników, co utrudniało interpretację wyników. W badaniach, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa KD u pacjentów z otyłością i łagodną przewlekłą niewydolnością nerek stwierdzono, że dieta ta jest bezpieczna i skuteczna, jeśli jest prowadzona pod nadzorem lekarza. Należy jednak zachować ostrożność w badaniach przesiewowych pod kątem braku mikroelementów i zmienionego metabolizmu kości, a także dokładnie monitorować spożycie białka ^[23].

KD jest przeciwwskazana u pacjentów z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby, zaburzeniami metabolizmu tłuszczów, pierwotnym niedoborem karnityny, niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej, niedoborem translokacji karnitynowej, porfirią lub niedoborem kinazy pirogronianowej. U osób na KD rzadko może wystąpić fałszywie dodatni wynik testu alkomatowego. Ze względu na ketonemię, aceton w organizmie może być czasami zredukowany do izopropanolu przez wątrobową dehydrogenazę alkoholową, co może dawać fałszywie dodatni wynik testu alkomatowego ^[8]. KD nie należy

rekomendować osobom starszym ze względu na mnogość skutków ubocznych i mniejsze możliwości kompensacji zmian wywołanych wprowadzeniem KD [21].

3. Zastosowanie KD w leczeniu padaczki

Najczęściej wymienianym wskazaniem do stosowania KD jest padaczka lekooporna [2]. KD powinna być rozważana u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli odpowiednio na terapię dwoma dobrze dobranymi i dobrze dawkowanymi lekami przeciwpadaczkowymi [3]. Grupa Neala w 2008 roku przeprowadziła pierwsze randomizowane kliniczne badanie kontrolowane oceniające skuteczność KD w padaczce lekoopornej. Obserwowali oni 145 dzieci z padaczką, w wieku od 2 do 16 lat, które miały napady co najmniej codziennie lub więcej niż siedem napadów na tydzień, nie reagowały na co najmniej dwa leki przeciwpadaczkowe i nie były wcześniej leczone KD. Dzieci zostały losowo podzielone na dwie grupy: jedna otrzymała KD, a druga kombinację dwóch leków przeciwpadaczkowych. Po trzech miesiącach w grupie stosującej KD nastąpiło zmniejszenie częstotliwości napadów o 75% w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto 38% dzieci z grupy KD miało >50% redukcję napadów, a 7% miało >90% spadek częstotliwości napadów. Dane wykazały, że KD ma przewagę nad brakiem zmiany leczenia [24].

Innymi wskazaniami do stosowania KD w kontekście padaczki są m.in. niedobór transportera GLUT1, Zespół Dravet, padaczka lekooporna związana ze stwardnieniem guzowatym, Zespół Doose'a, Zespół Lennox-Gastauta [2].

Sposób, w jaki KD powoduje redukcję liczby napadów u chorych na padaczkę, nie jest w pełni znany [25]. Kluczową rolę w działaniu antynapadowym KD odgrywa niska zawartość węglowodanów. Aktywność napadowa jest wysoce zależna od energii i dlatego jest podatna na interwencje metaboliczne, takie jak zahamowanie glikolizy - niewielka ilość węglowodanów szybko odwraca efekt przeciwnapadowy KD [26]. Sugeruje się, że istotną rolę w generowaniu aktywności antynapadowej wśród pacjentów z padaczką pełnią ciała ketonowe i niektóre nienasycone kwasy tłuszczowe. Ciała ketonowe indukują zmiany w przekaznikach chemicznych i zmiany w aktywności metabolicznej neuronów, aby regulować mechanizmy neuroprotektcyjne i niwelować uszkodzenia oksydacyjne co przekłada się na zmniejszenie częstości napadów. Wprowadzając KD u chorych na padaczkę odnotowano zwiększenie poziomu chemicznych przekazników w mózgu, tj. GABA, agmatyny, monoamin oraz zmniejszenie pobudliwości neuronów, budując w ten sposób stan antynapadowy

wśród pacjentów. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) zwiększa się produkcja GABA, natomiast zmniejsza się ilość inhibitorów asparagianu. Zmniejszony w wyniku ketozy poziom asparagianu bierze udział w pobudzaniu glutaminianu, który jest dalej zmieniany w glutaminę [25]. Glutamina ta jest asymilowana przez komórki neuronów i powoduje jej przekształcenie w GABA, głównego neuroprzekaźnika hamującego i ważnego środka przeciwpadaczkowego [25, 27]. KD stymuluje również nadekspresję cząsteczek białkowych, takich jak neuropeptydy. Ciała ketonowe regulują kanały potasowe w celu zapewnienia ciągłego dopływu jonów potasu. Wprowadzenie do diety tłuszczu specjalnych, które definiuje się jako rodzaj tłuszczu plastycznego o miękkiej i stałej konsystencji z szerokim zakresem topnienia, takie jak masło, łój i smalec itp. może pomóc w zmniejszeniu napadów poprzez supresję kanałów bramkowanych sodem i kanałów wapniowych [25].

4. Zastosowanie KD w leczeniu otyłości

Popularne przekonanie, że diety wysokotłuszczowe powodują otyłość nie zostało potwierdzone w badaniach epidemiologicznych, a wręcz przeciwnie diety o bardzo niskiej zawartości węglowodanów i wysokiej zawartości tłuszczu, takie jak KD, okazały się korzystne dla utraty wagi. W przeprowadzonych badaniach diety niskowęglowodanowe prowadziły do znacznie większej utraty masy ciała w porównaniu z interwencjami niskotłuszczowymi [8].

W ostatniej dekadzie niektóre badania kliniczne oceniające rolę KD na masę i skład ciała wykazały, że pacjenci stosujący się do KD o bardzo niskiej kaloryczności w porównaniu z osobami karmionymi standardową dietą niskokaloryczną wykazali większą redukcję masy ciała, obwodu talii i masy tkanki tłuszczowej przy braku wymiernej zmiany w masie beztłuszczowej, co sugeruje rolę KD w oszczędzaniu masy beztłuszczowej [28]. Dzięki tej właściwości dieta KD jest również stosowana jako jedna z najnowszych metod przedoperacyjnej redukcji masy ciała [17]. Zaobserwowano również, że dieta z ograniczeniem węglowodanów jest lepsza niż dieta niskotłuszczowa pod względem zachowania BMR (podstawowej przemiany materii) danej osoby. BMR spadło o ponad 400 kcal/dzień na diecie niskotłuszczowej w porównaniu z dietą o bardzo niskiej zawartości węglowodanów [8]. Dokładne mechanizmy działania KD na utratę masy ciała pozostają niejasne. Niektóre badania wskazują, że KD może tłumić apetyt poprzez bezpośredni wpływ na ciała ketonowe lub regulację hormonów kontrolujących apetyt. Inne wyniki sugerowały, że wysokie zużycie tłuszczu po zastosowaniu KD może wynikać

ze zmniejszonej lipogenezy, zwiększonej lipolizy i zwiększonych kosztów metabolicznych glukoneogenezy [29].

Ponadto wydaje się, że jest to również interwencja dietetyczna zdolna do poprawy stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego związanych z otyłością i potęgujących rozwój wielu chorób z nią związanych. Główne działanie KD zostało powiązane z poprawą funkcji mitochondriów i zmniejszeniem stresu oksydacyjnego. Wykazano, że β -hydroksymaślan zmniejsza produkcję reaktywnych form tlenu poprawiając oddychanie mitochondrialne. Ponadto KD wywiera działanie przeciwzapalne np. poprzez hamowanie aktywacji czynnika jądrowego NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [30].

5. Zastosowanie KD u pacjentów z cukrzycą typu II

Do celów leczenia cukrzycy zaliczamy oprócz prawidłowej kontroli glikemii, również kontrolę wartości ciśnienia tętniczego oraz masy ciała i utrzymywanie wyrównanej gospodarki lipidowej [31,32]. Wprowadzenie KD może pomóc nam uzyskać niejedną z nich. Badania eksperymentalne i nieeksperymentalne oraz prasa popularna donoszą o zaletach diety "keto" w porównaniu z innymi podejściami do osiągnięcia utraty wagi, poprawy kontroli cukrzycy poprzez zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę oraz, w niektórych przypadkach, odwrócenia cukrzycy [22]. Wśród metod leczenia cukrzycy, leczenie dietetyczne może być ekonomicznym i skutecznym leczeniem niefarmakologicznym. Bardzo niskokaloryczna KD (dostarczająca mniej niż 800kcal/dzień) jest stosunkowo bezpieczną i skuteczną alternatywną terapią dietetyczną [8].

KD może powodować redukcję HbA1c i triglicerydów u osób ze stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu II (ang. Type II Diabetes, T2D). Metaanaliza kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych dostarcza pewnych dowodów przemawiających za stosowaniem KD w porównaniu z dietami o większej zawartości węglowodanów w celu obniżenia HbA1c i poprawy lipidów w T2D [22]. W interwencyjnym badaniu randomizowanym w układzie krzyżowym "cross-over" zastosowanie diety KD spowodowało zmniejszenie poziomu HbA1c oraz istotny spadek stężenia trójglicerydów i wzrost stężenia cholesterolu LDL [33]. Wyraźny spadek triglicerydów można stwierdzić po 3 miesiącach leczenia dietą, bez istotnej różnicy po 6 i 12 miesiącach [8].

Na początku wykorzystania KD glukoza we krwi staje się niska i stabilizuje się, przez co ustaje uwalnianie insuliny, a organizm przechodzi w stan kataboliczny [25]. Ekstremalne ograniczenie dziennego spożycia węglowodanów powoduje spadek wchłaniania cukrów prostych, obniżenie stężenia glukozy we krwi oraz ograniczenie jej wahań, co świadczy o pozytywnej regulacji metabolizmu glukozy. W związku z tym zjawisko to może przyczyniać się do korzyści wynikających z zastosowania KD na kontrolę glikemii u pacjentów z T2D [29]. Można zatem podsumować, że KD jest skuteczną terapią dietetyczną. Istnieje jednak potrzeba zrównoważenia korzyści z utraty masy ciała i kontroli glikemii uzyskanych dzięki KD ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 [34].

6. Zastosowanie KD u pacjentek z zespołem policystycznych jajników

U kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS) dieta niskowęglowodanowa może stanowić alternatywę dla leczenia farmakologicznego metforminą, ponieważ może zmniejszyć uwalnianie insuliny przez komórki trzustki w odpowiedzi na glukozę. Ponadto KD promuje zmiany w strukturze metabolicznej oraz w niektórych procesach molekularnych, przynosząc liczne korzyści: zwiększenie wrażliwości na insulinę, hamowanie reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA, zmniejszenie syntezy lipidów, ograniczenie szlaków zapalnych, ochronę przed stresem oksydacyjnym oraz indukcję autofagii i genezę mitochondriów. Dlatego znajduje zastosowanie w niektórych stanach zaburzeń hormonalnych u kobiet, przy obecności zaburzeń owulacji lub nadwagi/otyłości [37]. KD na wydaje się być szczególnie skuteczna u kobiet z nadwagą i otyłością z PCOS, u których podkreślono, że po KD następuje 12% redukcja całkowitej masy ciała, 54% redukcja poziomu insuliny, 36% odwrócenie stosunku hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikularnego (FSH) oraz 22% redukcja wolnego testosteronu [36].

Jednym z najważniejszych efektów KD jest wpływ na funkcję mitochondriów, które odpowiadają za złą jakość oocytów u otyłych kobiet. Zaburzenia ich funkcji wiąże się z niepłodnością, mniejszą liczbą komórek w blastocystie oraz utratą zarodka. Ponadto stres oksydacyjny i dysfunkcje mitochondrialne u kobiet z PCOS odpowiadają za: zmniejszoną syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), przewlekły stan zapalny, złą jakość oocytów, zwiększoną produkcję androgenów i zmniejszoną produkcję progesteronu. Kilka badań wykazało, że KD jest w stanie przywrócić

funkcje mitochondrialne i czyni to niezależnie od utraty wagi. KD również poprzez obniżenie insulinooporności ma korzystny wpływ na płodność kobiet z PCOS, ponieważ insulinooporność jest jednym z czynników pogarszających jakość i dojrzewanie oocytów oraz uszkadzających płodność kobiety [35].

Ze względu na fakt, że najczęstszą przyczyną niepłodności wśród kobiet jest PCOS, obiecujące wydają się wyniki badań w zakresie wpływu KD na płodność [37]. W najnowszych badaniach udało się po raz pierwszy udokumentować wpływ niskokalorycznej KD na rezerwę jajnikową i funkcję lutealną u kobiet z PCOS. Wnioski sugerują, że KD mogłaby być stosowana w celu poprawy funkcji metabolicznych i owulacyjnych u kobiet z PCOS. W chwili włączenia do badania wszystkie pacjentki miały wysoki wskaźnik masy ciała (BMI), obwód talii (WC) i stanowiący marker jakości rezerwy jajnikowej hormon antymüllerowski (AMH), natomiast stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) i progesteronu było niskie. Po wdrożeniu diety pacjentki wykazały znaczące zmniejszenie BMI, WC i wskaźnika miary oporności na insulinę (HOMA). 76% pacjentek (19/25) przeszło z otyłości na nadwagę, a indeks HOMA unormował się, osiągając wartości niższe niż 2,5 u 96% (24/25) pacjentek. Ponadto, poziom AMH w surowicy znacząco się zmniejszył, a progesteronu i SHBG znacząco wzrósł po 12 tygodniach stosowania bardzo niskokalorycznej KD [35].

Interwencja KD jest także korzystna dla kobiet z nadwagą/otyłością z PCOS z różnymi stężeniami kwasu moczowego w surowicy. W prospektywnym badaniu kohortowym stwierdzono, że uczestniczki z prawidłowymi podstawowymi stężeniami kwasu moczowego wykazywały większe wahania stężeń kwasu moczowego w surowicy podczas interwencji KD i miały większą utratę masy ciała. Natomiast grupie bez hiperurykemii stężenia kwasu moczowego wzrosły znacząco po 6 tygodniach interwencji KD i osiągnęły stężenia z grupy hiperurykemii [38].

7. Zastosowanie KD w leczeniu nowotworów

Większość badań przedklinicznych i kilka klinicznych przemawia za stosowaniem KD w połączeniu ze standardowymi terapiami na podstawie jej potencjału do wzmocnienia przeciwnowotworowych efektów klasycznej chemio- i radioterapii, jej ogólnego dobrego bezpieczeństwa i tolerancji oraz wzrostu jakości życia [39]. Już w 1987 roku Tisdale i wsp. zaobserwowali zmniejszenie masy guza i zmniejszenie objawów wyniszczenia u myszy z ksenograftami gruczolakoraka jelita grubego spożywających KD [40].

W komórkach nowotworowych większość energii pochodzi z glukozy, nawet jeśli obecny jest tlen. To przesunięcie z fosforylacji oksydacyjnej (OXPHOS) na glikolizę nazywane jest efektem Warburga. Zwiększona glikoliza i zmniejszona aktywność cyklu kwasu trójkarboksylowego (TCA) oraz OXPHOS są widoczne bardzo wcześnie w procesie nowotworzenia i stanowią jeden ze znaków rozpoznawczych raka. KD stanowi obiecującą możliwość oddziaływania na te zmiany metaboliczne w komórkach nowotworowych [39].

Dodatkowe badania wykazały, że KD zmniejsza wzrost guza i poprawia przeżywalność w zwierzęcych modelach glejaka złośliwego, raka okrężnicy, raka żołądka i raka prostaty [40]. Najsilniejsze dowody (> 3 badania) na działanie hamujące rozwój guza odnotowano w przypadku glejaka, natomiast niewielkie korzyści lub ich brak stwierdzono w przypadku dwóch innych guzów mózgu (astrocytoma i medulloblastoma). Silne dowody (2 - 3 badania) są dostępne także w przypadku raka prostaty, okrężnicy, trzustki, płuc i neuroblastomy [41]. Co więcej, wykazano, że KD potęguje efekty promieniowania w modelach glejaka złośliwego, jak również w modelach niedrobnokomórkowego raka płuc. Udokumentowano, że poszczenie, które również wywołuje stan ketozy, zwiększa reaktywność na chemioterapię w przedklinicznych modelach terapii nowotworowej, jak również może przeciwdziałać obserwowanym podczas chemioterapii efektom ubocznym dotyczącym zdrowych tkanek. Cykle postu mają również wpływ na opóźnienie wzrostu guzów i uwrażliwienie wielu typów komórek nowotworowych na chemioterapię [40]. Uważa się, że największy potencjał KD tkwi w roli leczenia adiuwantowego w połączeniu z terapiami pro-oksydacyjnymi lub celowanymi, zapoczątkowanymi we wczesnych stadiach choroby [42].

8. Zastosowanie KD u pacjentów dotkniętych autyzmem

W coraz większej liczbie badań wykazano pozytywny wpływ KD na zachowania autystyczne. Poprawa zachowań społecznych w autyzmie (ASD) może być spowodowana poprzez normalizację GABA, poprawę funkcji mitochondriów, poprawę aktywności zapalnej i stresu oksydacyjnego w mózgu, hamowanie szlaku sygnałowego mTOR oraz modulację mikrobioty jelitowej. Jednak efekty KD różnią się znacznie u poszczególnych pacjentów z ASD, a mechanizmy leżące u ich podstaw nie są znane [43]. Dzieci z ASD często wykazują rytualne zachowania związane z jedzeniem, awersje do smaku i tekstury, a także zwiększoną częstość występowania ograniczeń i alergii pokarmowych. Mimo to przyjmowanie KD przez dzieci z autyzmem jest wykonalne,

a sukces jest wysoce zindywidualizowany i zależy w dużym stopniu do dziecka i rodziny [44]. W badaniach Evangeliou i wsp. spośród 30 dzieci z ASD, które otrzymały 6-miesięczną terapię KD, 2 dzieci wykazało dużą poprawę w zachowaniu społecznym, podczas gdy pozostałe 28 dzieci wykazało łagodną lub umiarkowaną poprawę [45]. El-Rashidy i wsp. przeprowadzili 6-miesięczne badanie case-control, w którym porównali efekt KD i diety bezglutenowej z kazeiną u 45 dzieci z zaburzeniem ze spektrum autyzmu. Obie interwencje dietetyczne wykazały znaczącą poprawę w zakresie mowy, towarzyskości, zdolności poznawczych i zachowania, z poprawą w Childhood Autism Rating Scale i Autism Treatment Evaluation Test. Warto podkreślić, że grupa KD uzyskała lepsze wyniki w zakresie towarzyskości i zachowania niż grupa bezglutenowa z kazeiną [46].

Sugeruje się, że opisywany efekt może być między innymi związany z wpływem diety na bakterie jelitowe i jednocześnie na poprawę stabilności osi mikrobiota-jelita-mózg [45]. Badania na modelach zwierzęcych dostarczyły dowodów, że KD zmienia wzrost pewnych populacji bakterii jelitowych, co może pośrednio wpływać na objawy autyzmu. Badanie na myszach przeprowadzone przez Newell i wsp. wykazało, że KD miała korzystny wpływ na stosunek Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) u myszy naśladujących spektrum autyzmu rasy BTBR. Następnie KD pomogła również w normalizacji początkowo podwyższonej populacji bakterii jelitowej *Akkermansia muciniphila*, która pozytywnie koreluje z zaburzeniami ze spektrum autyzmu. Całkowita liczebność bakterii gospodarza była również zmniejszona o 78% w jelicie ślepym i 28% w kale myszy BTBR po podaniu KD. Sugeruje to, że spożycie KD spowodowało zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego, a tym samym potwierdziło obiecującą zdolność KD do przeciwdziałania wspólnemu fenotypowi zaburzeń ze spektrum autyzmu, jakim jest niski stosunek F/B. W innym badaniu udowodniono, że myszy BTBR karmione KD poprawiają komunikację i towarzyskość oraz zmniejszają powtarzalne zachowania. Mimo to, nadal potrzebne są dalsze badania, aby ocenić rolę KD w zmianie składu mikrobioty jelitowej człowieka w celu uzyskania korzyści zdrowotnych u pacjentów z autyzmem [46].

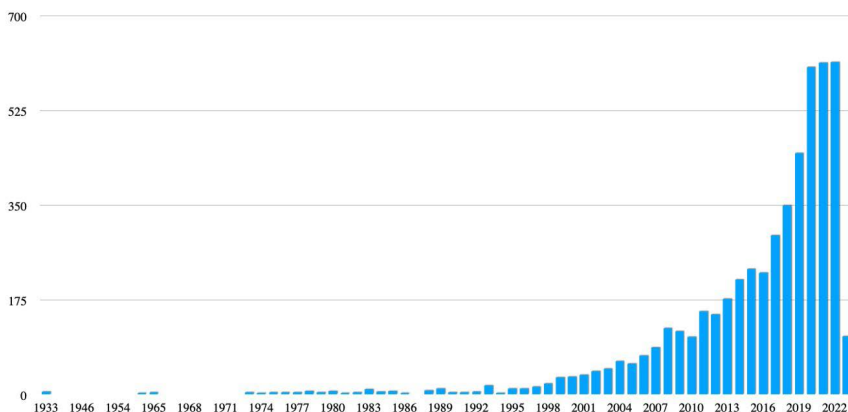
9. Zastosowanie KD u pacjentów cierpiących na depresję

KD jest silnie związana ze zwiększeniem stosunku GABA do glutamianu, co teoretycznie może mieć również pozytywny wpływ w depresji czy zaburzeniach lękowych, którym towarzyszy obniżony poziom GABA.

Zmniejszona neurotransmisja GABA jest regularnie obserwowana w poważnym zaburzeniu depresyjnym (MDD). Ponadto, pozytywne allosteryczne modulatory GABA (tj. benzodiazepiny) są powszechnie przepisywane w celu złagodzenia objawów depresji. Stwierdzono, że podawanie pozytywnych allosterycznych modulatorów GABA szybko zmniejsza symptomatologię zaburzeń lękowych i snu. Stosowanie KD może wspomóc mechanizm działania leków monoaminergicznych poprzez zwiększanie poziomu GABA [47]. Jeden z opisów przypadków sporządzonych przez Palmer i wsp. opisuje 39-letnią kobietę, która przez ponad 20 lat cierpiała na depresję, próby samobójcze i schizofrenię. W ciągu dekady wypróbowała 14 różnych leków, z których żaden nie poprawił znacząco jej objawów. Następnie rozpoczęła KD z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych i w ciągu 1 miesiąca zauważyła drastyczną redukcję objawów psychiatrycznych. Obecnie, dzięki KD, nie przyjmuje leków przeciwpsychotycznych od ponad 4 lat i pozostaje wolna od objawów. Niedawno ukończyła studia i pracuje w pełnym wymiarze godzin [48]. Poza depresją, bada się również wpływ KD na inne choroby psychiczne, takie jak schizofrenia, depresja, choroba dwubiegunowa i zaburzenia odżywiania, które jako choroby neurometaboliczne wyróżniają się kilkoma wspólnymi patologicznymi mechanizmami. Obejmują one hipometabolizm glukozy, zaburzenia równowagi neuroprzekazników, stres oksydacyjny oraz stan zapalny i wszystkie mogą ulec poprawie dzięki wdrożeniu KD [49].

10. Podsumowanie

Pomimo, że KD jest znana w medycynie od dawna, dopiero w ostatnich latach nastąpiło gwałtowne zainteresowanie jej tematem (wykres 1). Choć liczne publikacje sugerują obiecujący wpływ KD w medycynie, wciąż wiele mechanizmów związanych z jej skutecznością w leczeniu dolegliwości i chorób pozostaje niewyjaśnionych. Obecny stan wiedzy i jakości dowodów na skuteczność KD w leczeniu wybranych chorób został przedstawiony poniżej (tabela 1).



Wykres 1. Ilość publikacji na temat KD w serwisie <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> w poszczególnych latach od roku 1934 do 3 marca 2023 [opracowanie własne].

Tabela 1. Obecny stan wiedzy i jakości dowodów na skuteczność KD w leczeniu wybranych chorób [opracowanie własne].

Nazwa choroby	Serie przypadków i modele zwierzęce	Niekontrolowane badania kliniczne	Kontrolowane badania kliniczne
Padaczka	✓	✓	✓
Choroba Alzheimera	✓	✓	✓
Spektrum autyzmu	✓	✓	✓
Stwardnienie rozsiane	✓	✓	✓
Otyłość	✓	✓	✓
Cukrzyca typu II	✓	✓	✓
Schizofrenia	✓	✓	✗
Choroba Parkinsona	✓	✓	✗
Choroba dwubiegunowa	✓	✗	✗
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)	✓	✗	✗
Zaburzenie z napadami objadania się	✓	✗	✗
MDD	✓	✗	✗
Choroby układu sercowo-naczyniowego	✓	✗	✗

Referencje

- [1] Liśkiewicz NPDL. Dieta ketogeniczna - mechanizm działania i perspektywy zastosowania w terapii: dane z badań klinicznych. *Postępy bioche.* 2020;66(3):270-286. doi:10.18388/pb.2020_342.
- [2] Jastrzębski K. Zastosowanie diety ketogennej w leczeniu padaczki. *Aktualności Neurologiczne.* 2017;17:214-219.
- [3] Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients.* 2019;11(10):2510. doi:10.3390/nu11102510.
- [4] Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab.* 2017;25(2):262-284. doi:10.1016/j.cmet.2016.12.022.
- [5] Kalra S, Gupta L, Khandelwal D, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med.* 2017;63(4):242. doi:10.4103/jpgm.jpgm_16_17.
- [6] Hui S, Cowan AJ, Zeng X, et al. Quantitative fluxomics of circulating metabolites. *Cell Metab.* 2020;32(4):676-688.e4. doi:10.1016/j.cmet.2020.07.013.
- [7] Bachański M. Dieta ketogenna w neurologii dziecięcej. *Opieka Paliatywna nad Dziećmi.* 2009;17:215-217.
- [8] Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. *Ketogenic Diet.* StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- [9] Li M, Yuan J. Effects of very low-carbohydrate ketogenic diet on lipid metabolism in patients with type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Hosp.* 2022;39(4):916-923. doi:10.20960/nh.03987.
- [10] Barrea L, Verde L, Camajani E, et al. Ketogenic diet as medical prescription in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Curr Nutr Rep.* 2023;12(1):56-64. doi:10.1007/s13668-023-00456-1.
- [11] Yang L, TeSlaa T, Ng S, et al. Ketogenic diet and chemotherapy combine to disrupt pancreatic cancer metabolism and growth. *Med (N Y).* 2022;3(2):119-136. doi:10.1016/j.medj.2021.12.008.

- [12] Khoziainova S, Rozenberg G, Levy M. Ketogenic diet and beta-hydroxybutyrate in colorectal cancer. *DNA Cell Biol.* 2022;41(12):1007-1011. doi:10.1089/dna.2022.0486.
- [13] Bello D. Ketogenic Diet in the Treatment of Gliomas and Glioblastomas. *Nutrients.* 2022;14. doi:10.3390/nu14183851.
- [14] Tao Y, Leng SX, Zhang H. Ketogenic diet: An effective treatment approach for neurodegenerative diseases. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(12):2303-2319. doi:10.2174/1570159X20666220830102628.
- [15] Pietrzak D, Kasperek K, Rękawek P, Piątkowska-Chmiel I. The therapeutic role of ketogenic diet in neurological disorders. *Nutrients.* 2022;14(9):1952. doi:10.3390/nu14091952.
- [16] Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, et al. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol.* 2003;18(2):113-118. doi:10.1177/08830738030180020501.
- [17] Jastrzębska H, Weronika I, Boniecka D. Zasadność oraz skuteczność diet stosowanych w celu przedoperacyjnej redukcji masy ciała u pacjentów kwalifikowanych do operacji bariatrycznej. *Polish Journal of Surgery.* 2021;93:53-58.
- [18] Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BVM. The current status of the ketogenic diet in psychiatry. *Front Psychiatry.* 2017;8:43. doi:10.3389/fpsy.2017.00043.
- [19] Bergqvist AGC. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res.* 2012;100(3):261-266. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.05.020.
- [20] Starbała A, Bawa SH. The role of the ketogenic diet in the management of epilepsy. *Rocz Panstw Zakł Hig.* 2007;58(1):139-144.
- [21] Miętkiewska M, Bogdański P. Zagrożenia wynikające ze stosowania diety ketogenicznej u osób starszych. ze stosowania diety ketogenicznej u osób starszych. 2022;28:15-19.
- [22] Parry-Strong A, Wright-McNaughton M, Weatherall M, et al. Very low carbohydrate (ketogenic) diets in type 2 diabetes: A systematic

- review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(12):2431-2442. doi:10.1111/dom.14837.
- [23] Bruci A, Tuccinardi D, Tozzi R, et al. Very low-calorie ketogenic diet: A safe and effective tool for weight loss in patients with obesity and mild kidney failure. *Nutrients.* 2020;12(2):333. doi:10.3390/nu12020333.
- [24] Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):500-506. doi:10.1016/S1474-4422(08)70092-9.
- [25] Imdad K, Abualait T, Kanwal A, et al. The metabolic role of ketogenic diets in treating epilepsy. *Nutrients.* 2022;14(23):5074. doi:10.3390/nu14235074.
- [26] Janicot R, Shao LR, Stafstrom CE. 2-deoxyglucose and β -hydroxybutyrate fail to attenuate seizures in the betamethasone-NMDA model of infantile spasms. *Epilepsia Open.* 2022;7(1):181-186. doi:10.1002/epi4.12561.
- [27] Yudkoff M, Daikhin Y, Melø TM, Nissim I, Sonnewald U, Nissim I. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect. *Annu Rev Nutr.* 2007;27(1):415-430. doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093722.
- [28] Basolo A, Magno S, Santini F, Ceccarini G. Ketogenic diet and weight loss: Is there an effect on energy expenditure? *Nutrients.* 2022;14(9):1814. doi:10.3390/nu14091814.
- [29] Zhou C, Wang M, Liang J, He G, Chen N. Ketogenic diet benefits to weight loss, glycemic control, and lipid profiles in overweight patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):10429. doi:10.3390/ijerph191610429.
- [30] Barrea L, Caprio M, Watanabe M, et al. Could very low-calorie ketogenic diets turn off low grade inflammation in obesity? Emerging evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* Published online 2022:1-17. doi:10.1080/10408398.2022.2054935.
- [31] Kudaj-Kurowska A. Wyrównanie cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 w świetle wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna.* 2014;3:92-99.

- [32] Malecki MT. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego Dotyczące Postępowania Terapeutycznego Oraz Monitorowania Glikemii u Chorych Na Cukrzycę w Pandemii COVID-19 i Innych Pandemiach Wirusowych.
- [33] Gardner CD, Landry MJ, Perelman D, et al. Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycosylated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The interventional Keto-Med randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(3):640-652. doi:10.1093/ajcn/nqac154.
- [34] Zaki HA, Iftikhar H, Bashir K, Gad H, Samir Fahmy A, Elmoheen A. A comparative study evaluating the effectiveness between ketogenic and low-carbohydrate diets on glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2022;14(5):e25528. doi:10.7759/cureus.25528.
- [35] Magagnini MC, Condorelli RA, Cimino L, et al. Does the ketogenic diet improve the quality of ovarian function in obese women? *Nutrients.* 2022;14(19):4147. doi:10.3390/nu14194147.
- [36] Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2(1):35. doi:10.1186/1743-7075-2-35.
- [37] Alwahab UA, Pantalone KM, Burguera B. A ketogenic diet may restore fertility in women with polycystic ovary syndrome: A case series. *AACE Clin Case Rep.* 2018;4(5):e427-e431. doi:10.4158/accr-2018-0026.
- [38] Yang M, Bai W, Jiang B, et al. Effects of a ketogenic diet in women with PCOS with different uric acid concentrations: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2022;45(2):391-400. doi:10.1016/j.rbmo.2022.03.023.
- [39] Weber DD. Ketogenic diet in the treatment of cancer-where do we stand? *Molecular metabolism.* 2020;33:102-121.
- [40] Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol.* 2014;2:963-970. doi:10.1016/j.redox.2014.08.002.

- [41] Weber DD, Aminazdeh-Gohari S, Kofler B. Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging* (Albany NY). 2018;10(2):164-165. doi:10.18632/aging.101382.
- [42] Klement RJ. The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(2):129-134. doi:10.1097/MCO.0000000000000540.
- [43] Li Q, Liang J, Fu N, Han Y, Qin J. A ketogenic diet and the treatment of autism spectrum disorder. *Front Pediatr*. 2021;9:650624. doi:10.3389/fped.2021.650624.
- [44] Albers J, Kraja G, Eller D, Eck K, McBrien D, Bain JM. Assessing the feasibility of using the ketogenic diet in autism spectrum disorder. *J Hum Nutr Diet*. Published online 2023. doi:10.1111/jhn.13115.
- [45] Peretti S, Mariano M, Mazzocchetti C, et al. Diet: the keystone of autism spectrum disorder? *Nutr Neurosci*. 2019;22(12):825-839. doi:10.1080/1028415X.2018.1464819.
- [46] Lim JM, Letchumanan V, Tan LTH, et al. Ketogenic diet: A dietary intervention via gut microbiome modulation for the treatment of neurological and nutritional disorders (a narrative review). *Nutrients*. 2022;14(17):3566. doi:10.3390/nu14173566.
- [47] Włodarczyk A, Cubala WJ, Stawicki M. Ketogenic diet for depression: A potential dietary regimen to maintain euthymia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;109(110257):110257. doi:10.1016/j.pnpbp.2021.110257.
- [48] Palmer CM, Gilbert-Jaramillo J, Westman EC. The ketogenic diet and remission of psychotic symptoms in schizophrenia: Two case studies. *Schizophr Res*. 2019;208:439-440. doi:10.1016/j.schres.2019.03.019.
- [49] Norwitz NG, Sethi S, Palmer CM. Ketogenic diet as a metabolic treatment for mental illness. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(5):269-274. doi:10.1097/MED.0000000000000564.

SYSTEMY MONITOROWANIA STĘŻENIA GLUKOZY METODĄ SKANOWANIA/ FGM JAKO SKUTECZNA METODA MONITOROWANIA GLIKEMII U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ

Julia Wypyszyńska^{1,2}, Natalia Zaboklicka^{1,2}, Maria Stachura^{1,2}, Zuzanna Sito^{1,2}

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

Abstrakt: Każdego roku liczba osób chorujących na cukrzycę dynamicznie się zwiększa. IDF podaje, że w 2021 roku wyniosła ona aż 537 milionów. Skuteczność leczenia cukrzycy jest zależna od regularnego monitorowania poziomu glukozy we krwi. Z tego względu w pracy scharakteryzowano różne sposoby pomiaru glikemii, stosowane przez pacjentów z cukrzycą. Rozdział ma na celu przedstawienie systemów FGM w świetle zwiększenia grupy chorych, których od stycznia 2023 obejmuje refundacja. Omówiony został zakres refundacji, jak również stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na temat CGM/FGM. Dodatkowo przedstawiono efekty działania FGM na parametry glikemiczne, zestawienie FGM z samodzielnym pomiarem stężenia glukozy we krwi (SMBG), wpływ FGM na zdrowie psychiczne pacjentów, monitorowanie glikemii w ciąży, a także zastosowanie FGM w pandemii COVID-19. Wykazano przewagę systemów FGM nad SMBG zarówno, jeśli chodzi o skuteczność kontroli glikemii jak i komfort pacjentów. Z niniejszej pracy wynika, że pacjenci stosujący FGM mają mniejsze ryzyko depresji oraz powikłań cukrzycy niż Ci stosujący SMBG. Systemy FGM pozwalają na polepszenie jakości życia ciężarnych, a także pozwalają na obniżenie ryzyka związanego z hipo i hiperglikemią dla rozwijającego się płodu. Przegląd artykułów związanych z zastosowaniem telemedycyny w leczeniu cukrzycy w dobie pandemii COVID-19, nasuwa wnioski o konieczności poszerzenia jej zastosowania, ze szczególnym uwzględnieniem systemów FGM, w kontroli przebiegu tej choroby. Dane przedstawione w rozdziale potwierdzają, że FGM jest korzystnym systemem monitorowania glikemii, pozwalającym na polepszenie jakości życia pacjentów z cukrzycą.

Słowa kluczowe: FGM, systemy monitorowania stężenia glukozy metodą skanowania, cukrzyca, SMBG

Abstract: Every year, the number of people with diabetes increases rapidly. International Diabetes Federation reports that in 2021 it reached 537 million. The effectiveness of diabetes treatment depends on regular monitoring of blood glucose levels. This chapter characterizes the different ways diabetic patients measure their blood glucose. It aims to present FGM systems in light of recent increase of the group of patients covered by reimbursement. The chapter outlines the effects on glycemic parameters, the juxtaposition of FGM with self-measured blood glucose (SMBG), effects on patients' mental health, glycemic monitoring in pregnancy, and its use in the COVID-19 pandemic, as well as side effects. FGM systems have been shown to be superior to SMBG in terms of both the effectiveness of glycemic control as well as patient comfort. This study shows that patients using FGM have a lower risk of both depression and diabetes complications than those using SMBG. FGM systems allow for an improved quality of life for pregnant women and lower the risk of hypoglycemia and hyperglycemia for the developing fetus. The review of articles related to the application of telemedicine in diabetes management in the era of COVID-19 pandemic, highlights the need to expand its use in this area, including FGM systems. The data presented in this chapter confirm that FGM is a beneficial glycemic monitoring system that allows to improve the quality of life of patients with diabetes.

Keywords: FGM, flash glucose monitoring, diabetes, SMBG

1. Wprowadzenie

Gwałtownie rosnąca liczba zachorowań na cukrzycę stanowi problem, z którym musi mierzyć się współczesny świat. IDF (ang. International Diabetes Federation) podaje, że w 2021 roku na świecie żyło 537 milionów osób dorosłych (20-79 lat) z cukrzycą. Dodatkowo przewiduje ona, że w 2045 r. liczba ta wyniesie 783 miliony ^[1]. W Polsce, na rok 2018, liczba osób dorosłych chorych na cukrzycę wyniosła 2,9 mln, co świadczy o tym, że co 11 Polak chorował na cukrzycę ^[2]. Aż 6,7 milionów zgonów na świecie w 2021 roku było spowodowane przez cukrzycę ^[1].

Cukrzyca to przewlekła choroba metaboliczna charakteryzująca się podwyższonym poziomem glukozy we krwi. Najczęstszym typem jest cukrzyca typu 2, która wiąże się z opornością organizmu na insulinę lub nie wytwarzaniem odpowiedniej ilości insuliny. Wyróżniamy również cukrzycę typu 1, w której na skutek procesu autoimmunologicznego dochodzi do zniszczenia komórek β trzustki ^[3,4]. Ponadto wyróżniamy cukrzycę ciążową lub cukrzycę w ciąży oraz inne typy cukrzycy (np. LADA, MODY).

Cukrzycy sprzyjają środowiskowe, psychospołeczne i genetyczne czynniki ryzyka. Do najistotniejszych zaliczyć możemy nadwagę lub otyłość, wystąpienie cukrzycy u rodziców lub rodzeństwa, małą aktywność fizyczną, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, palenie tytoniu, wysoki poziom kwasu moczowego oraz starzenie się ^[5].

Postępowanie w cukrzycy typu 1 opiera się na insulinoterapii, która polega na podażu wielokrotnych podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny. W cukrzycy typu 2 lekiem pierwszego wyboru jest metformina. Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazową. Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich skuteczność, cenę oraz działania niepożądane, w tym ich wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz na funkcję nerek. W cukrzycy w ciąży jedynym dostępnym lekiem jest insulina [6].

Utrzymująca się hiperglikemia prowadzić może do rozwoju licznych powikłań. Do przewlekłych, o charakterze mikroangiopatii, zaliczamy nefropatię, retinopatię i neuropatię cukrzycową. Natomiast choroba niedokrwienna serca, zespół stopy cukrzycowej czy udary mózgu należą do makroangiopatii. Z tego względu, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań konieczne jest regularne i dokładne monitorowanie poziomu glukozy we krwi [4, 7].

2. Sposoby monitorowania glikemii

Samodzielny pomiar stężenia glukozy we krwi (SMBG, ang. self-monitoring of blood glucose) to podstawowa metoda monitorowania glikemii u pacjentów z cukrzycą. Do otrzymania pomiaru niezbędny jest glukometr i kropla krwi uzyskana poprzez nakłucie palca [6, 7]. SMBG ułatwia dobranie oraz modyfikacje dawek insuliny w oparciu o poziom glukozy we krwi. Zmniejsza również ryzyko wystąpienia epizodów hipo i hiperglikemii. Z tego powodu ta metoda monitorowania glikemii jest powszechnie stosowana przez pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną [6, 8-10]. Istnieją jednak rozbieżności co do efektywności SMBG u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy są leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi [8, 11-13]. SMBG nie umożliwia rejestracji dziennego profilu glikemii [7, 14]. Dodatkowo ból i niedogodności związane z częstym nakłuwaniem palca podczas SMBG, stanowią przeszkodę w osiągnięciu optymalnej kontroli glikemii, a co więcej wiążą się z niższą jakością życia i niskim zadowoleniem z leczenia [4, 15].

Z tego powodu na rynek wprowadzone zostały systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM, ang. continuous glucose monitoring) oraz systemy monitorowania stężenia glukozy metodą skanowania (FGM, ang. flash glucose monitoring) [6, 7]. Urządzenia FGM i CGM wykorzystują

umieszczony najczęściej na skórze ramienia czujnik glukozy z podskórnym włóknem, które ma kontakt z płynem śródmiąższowym [7, 16].

RT-CGM, czyli systemy ciągłego monitorowania glikemii w czasie rzeczywistym w sposób ciągły wyświetlają aktualne informacje o poziomie glikemii. Ponadto są również wyposażone w alerty dotyczące hipoglikemii i hiperglikemii. Czujniki mogą pracować do 10 dni [17, 18].

Natomiast FGM umożliwia pomiar śródmiąższowego poziomu glukozy co 15 min przez okres 14 dni [8]. Czujnik jest aplikowany bezboleśnie. Następnie jest skanowany osobnym czytnikiem, który pobiera dane i przedstawia je w łatwy do interpretacji sposób [19]. Czytnik może przechowywać odczyty poziomów glukozy z ostatnich 8 godzin [4, 19-21].

System FGM przedstawia wartości średniego poziomu glukozy we krwi, TIR (ang. Time in Range = czas spędzony w glikemii docelowej, 70-180 mg/dl), TAR (ang. Time Above Range = czas powyżej zakresu glikemii docelowej, >180 mg/dl) oraz TBR (ang. Time Below Range = czas poniżej glikemii docelowej, <70 mg/dl). Poziomy glukozy o określonej porze dnia można pobrać i skorelować z dziennikiem posiłków pacjenta, ćwiczeniami oraz modelem leczenia [22].

Obecnie istnieją dwa rodzaje systemów FGM produkowanych przez Abbott Diabetes Care: FreeStyle Libre™ i FreeStyle Libre Pro™. Pierwszy z systemów zapewnia pacjentom dostęp do pomiarów poziomu glukozy w czasie rzeczywistym i zachęca pacjentów do natychmiastowej zmiany diety, ćwiczeń lub modyfikacji przyjmowanych leków w zależności od poziomu glukozy. Natomiast drugi z nich może maskować poziomy glukozy przed pacjentami i ograniczać zmianę zachowania pacjentów podczas monitorowania glukozy. Dzięki temu lekarze mogą identyfikować i korygować wzorce hiper- i hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą [23].

3. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na temat systemów CGM/FGM

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaznacza, że stosowanie systemów ciągłego monitorowania stężenia glukozy w czasie rzeczywistym/CGM-RT oraz systemów monitorowania stężenia glukozy metodą skanowania/FGM jest szczególnie wskazane u osób z cukrzycą typu 1, u których występują epizody hipoglikemii, często nieświadome. Dodatkowo pacjent z cukrzycą typu 1 wcześniej korzystający z systemów CGM/FGM powinien mieć możliwość

kontynuowania samodzielnego monitorowania glikemii tą metodą również w warunkach szpitalnych.

Stosowanie tych metod monitorowania glikemii jest zalecane u sportowców z cukrzycą, u których konieczne jest wykonanie pomiarów minimum 6 razy dziennie, z dodatkowymi pomiarami w trakcie treningów i zawodów sportowych.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne podkreśla również, że dane uzyskane z systemów CGM/FGM, tak samo jak te uzyskane za pomocą glukometru, mogą zostać wykorzystane do kwalifikacji pacjenta do rozpoczęcia lub kontynuacji terapii z zastosowaniem osobistej pompy insulinowej [6].

4. Refundacja systemów CGM/FGM w Polsce

W styczniu 2023 roku, w Polsce wprowadzone zostały zmiany zasad refundacji systemów ciągłego monitorowania glikemii [24, 25].

Refundacja systemów CGM przysługuje:

- pacjentom po ukończeniu 26. roku życia z cukrzycą typu 1 albo 3, którzy wymagają intensywnej insulinoterapii, z nieświadomością hipoglikemii
- pacjentom do ukończenia 26. roku życia z cukrzycą typu 1 albo 3, leczonych przy pomocy pompy insulinowej, z nieświadomością hipoglikemii

Natomiast refundacja systemów FGM przysługuje:

- dzieciom od ukończenia 4. do ukończenia 18. roku życia z cukrzycą typu 1 albo 3,
- osobom dorosłym chorym na cukrzycę (bez względu na typ cukrzycy) wymagającym intensywnej insulinoterapii (minimum 3 wstrzyknięcia insuliny na dobę),
- osobom dorosłym chorym na cukrzycę (bez względu na typ cukrzycy) posiadającym orzeczenie o znacznym stopniu niepełnosprawności ze względu na stan wzroku, wymagającym insulinoterapii
- kobietom chorym na cukrzycę w okresie ciąży i połogu wymagającym insulinoterapii

Dalsza część naszej pracy skupia się na danych dotyczących systemów monitorowania stężenia glukozy metodą skanowania/ FGM.

5. Efekty działania systemów FGM na parametry glikemiczne

Liczne badania poświęcone są wpływowi systemów FGM na poprawę parametrów kontroli glikemii u pacjentów chorych na cukrzycę.

Jednym z korzystnych efektów systemów FGM jest obniżenie średniego poziomu glukozy oraz poprawa ambulatoryjnego profilu glikemii (AGP, ang. ambulatory glucose profile) [26]. Dodatkowo liczne badania dowodzą, że monitorowanie stężenia glukozy metodą skanowania znacząco zmniejsza ryzyko epizodów hipoglikemii [7, 8, 27-29].

Wśród największych korzyści płynących ze stosowania FGM często wymieniana jest również redukcja poziomów HbA1c [4, 22, 26, 30, 31]. Efekt FGM jest największy w grupie pacjentów z najwyższym wyjściowym HbA1c [4, 22, 32-35]. Natomiast pacjenci z dobrą wyjściową kontrolą glikemii nie uzyskują znaczących zmian w wartościach hemoglobiny glikowanej, jednak obserwuje się u nich skrócenie czasu hipoglikemii [22, 27, 36].

Stosowanie FGM wiąże się ze zwiększeniem TIR [4, 20, 26, 37]. Obserwuje się również obniżenie TAR [26].

Stosowanie FGM w połączeniu z odpowiednią edukacją w zakresie dostosowywania dawki insuliny podstawowej i dawki bolusów do ilości węglowodanów w zjedzonym posiłku, rozpoznawania epizodów hipoglikemii i hiperglikemii, a także w zakresie modyfikacji stylu życia prowadzi do polepszenia kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną [26].

6. Porównanie SMBG i FGM

Duża część badań poświęconych FGM skupia się na porównaniu tej metody monitorowania glikemii do SMBG, czyli samokontroli glikemii, najczęściej poprzez nakłucie palca.

Wykazano, że w porównaniu do SMBG, FGM skraca czas i częstość występowania hipoglikemii [27-29]. Nie zaobserwowano znaczących różnic między obiema metodami w zakresie zmian TIR [20, 37, 38]. Dodatkowo zauważono, że przy stosowaniu FGM wyraźniej zmniejsza się stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną [28, 32, 39-42].

W japońskim badaniu porównującym efekty FGM i SMBG na kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieleczonych insuliną, zwrócono uwagę na obniżenie wartości HbA1c po 12 tygodniach stosowania obu metod monitorowania poziomów glukozy. Jednak po 24 tygodniach poprawa

kontroli glikemii zauważalna była tylko w grupie pacjentów stosujących FGM. Dodatkowo FGM, w porównaniu do SMBG, istotnie obniżyło wskaźniki zmienności glikemii oraz czas utrzymywania się hiperglikemii. W badaniu tym zaobserwowano również wyraźny wzrost wartości HDL u pacjentów stosujących FGM w porównaniu do tych z SMBG [8].

Japońscy badacze zwracają również uwagę, że FGM wykazywało niższe wartości glukozy w porównaniu z SMBG, w zakresie niskiego poziomu glukozy. Natomiast w zakresie wysokiego poziomu glukozy, wartości FGM były wyższe niż te uzyskane przy pomocy SMBG. Dlatego w przypadku wykrycia nieprawidłowej wartości glukozy w FGM, przed podjęciem działań zapobiegających skutkom hipoglikemii lub hiperglikemii, należy potwierdzić uzyskany wynik metodą SMBG [7].

Istnieją badania porównujące zastosowanie FGM i SMBG w populacji pediatrycznej oraz wpływ tych metod na wartości HbA1c [20, 37, 43-47]. Niektórzy badacze zauważają wyraźną poprawę wartości HbA1c przy zastosowaniu FGM, w porównaniu do SMBG [20, 37, 43]. Inni nie odnotowują żadnych różnic w obu metodach [44-46]. A niektórzy piszą nawet o pogorszeniu HbA1c przy zastosowaniu FGM [47].

FGM pozwala pacjentom z cukrzycą na dokładniejsze monitorowanie glikemii w porównaniu do SMBG, a w efekcie na wprowadzenie indywidualnie dopasowanej metody leczenia cukrzycy [48].

7. Monitorowanie glikemii w ciąży

Hipoglikemia oraz hiperglikemia u matki stanowią istotne czynniki ryzyka dla rozwoju płodu. Mogą odpowiadać za makrosomie, a nawet zgonny wewnątrzmaciczne. Dodatkowo hiperglikemia wewnątrzmaciczna może prowadzić do rozwoju wielu chorób u dziecka w przyszłości (otyłość, upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze i zespół metaboliczny) [21]. Z tego powodu w czasie ciąży tak istotne jest dokładne monitorowanie glikemii.

Istnieją liczne badania porównujące metody kontrolowania poziomu glukozy u ciężarnej z cukrzycą. Uzyskane średnie wartości glikemii mierzone za pomocą FGM i SMBG były porównywalne [21, 49, 50]. Średnia minimalnej wartości glukozy wykrywanej przez FGM była istotnie niższa niż SMBG. Dodatkowo FGM było w stanie dokładnie określić czas trwania hipoglikemii, podczas gdy konwencjonalne SMBG w 1/3 przypadków pomijało czas

jej trwania. Stosowanie FGM wiązało się również z wyższą czułością wykrycia hiperglikemii oraz czasu jej trwania niż SMBG [21].

Zastosowanie metod telemedycyny w przypadku cukrzycy ciężowej prowadzi do zmniejszenia poziomu glikemii pacjentek, ale również do obniżenia ryzyka wystąpienia powikłań u matki i płodu/norowodka [26, 51].

8. FGM w czasie pandemii COVID-19

Obawy, stres i niepokój związane z pandemią i jej późniejszymi następstwami wpływały na przestrzeganie zaleceń dotyczących postępowania i leczenia cukrzycy [52, 53]. Dodatkowo choroba ta stanowiła czynnik ryzyka gorszego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 [54]. W efekcie pandemia COVID-19 wiązała się z intensywnymi zmianami w sposobie leczenia i monitorowania pacjentów z cukrzycą. Telemedycyna i zdalne monitorowanie poziomów glukozy stały się kluczowe w opiece nad tą grupą pacjentów [55]. FGM stało się przydatnym narzędziem w samokontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą [56].

Badacze na całym świecie analizowali zależności między monitorowaniem glikemii z wykorzystaniem FGM, a izolacją związaną z COVID-19 [53, 56, 57].

Na efekcie długoterminowym skupiło się holenderskie badanie, które oceniało zmiany w glikemii przed pandemią i po roku od jej rozpoczęcia. U wszystkich pacjentów monitorujących glikemię (FGM, CGM, SMBG) nastąpiło obniżenie wartości HbA1c. Jednak największy spadek tego parametru zaobserwowano u cukrzyków stosujących FGM. Obniżenie wartości HbA1c było wyraźniejsze u mężczyzn niż u kobiet. Dodatkowo większy spadek hemoglobiny glikowanej obserwowano u pacjentów z wyjściowo wyższą jej wartością (HbA1c $\geq 7.5\%$). Co ciekawe bardziej zauważalny spadek tego parametru wystąpił również u palaczy. Dodatkowo w ciągu roku prowadzenia badania nastąpiło zwiększenie TIR oraz redukcja TBR oraz TAR, a także zmienności glikemii (GV, ang. glucose variability). Nie zaobserwowano zmian w liczbie i czasie trwania epizodów hipoglikemii [48].

Istnieje wiele doniesień o krótkoterminowej poprawie glikemii w czasie pandemii COVID-19 dzięki stosowaniu FGM. Świadczyć może o tym poprawa średnich wartości glikemii oraz wartości GMI, czyli wskaźnika pomiaru glukozy (ang. Glucose Management Indicator) [53]. Wskazywać na to może również wydłużenie TIR [53, 56-60]. Dodatkowo zaobserwowano redukcję TAR [53, 57-59]. Istniały jednak rozbieżności dotyczące zmian w TBR. Wiele badań wskazuje na brak znaczących zmian w zakresie tego parametru [53, 57, 60].

Inne sugerują obniżenie tego wskaźnika [48, 61]. Natomiast Brytyjcy badacze piszą o jego zwiększeniu [58].

Pacjenci z cukrzycą, dzięki FGM, mają możliwość samodzielnej kontroli glikemii nawet w warunkach ograniczonego dostępu do opieki medycznej. Pandemia COVID-19 zwróciła uwagę badaczy na istotność rozwoju telemedycyny w zakresie leczenia pacjentów z cukrzycą [53].

9. Wpływ FGM na zdrowie psychiczne pacjentów z cukrzycą

Zaburzenia depresyjne są częstsze wśród osób chorujących na cukrzycę niż wśród osób zdrowych [20, 62, 63]. Do czynników ryzyka wystąpienia tego typu zaburzeń zaliczyć możemy płeć żeńską, wyższe wartości HbA1c, niższe dochody, niższy poziom edukacji oraz obecność powikłań cukrzycowych [16, 62, 63]. Dodatkowym czynnikiem stresogennym jest strach przed hipoglikemią [64]. Współwystępowanie cukrzycy i depresji wiąże się z gorszą kontrolą glikemii oraz większą ilością powikłań mikroangiopatycznych i makroangiopatycznych [20, 62, 63].

Zastosowanie FGM zmniejsza trudności związane z codziennym funkcjonowaniem z cukrzycą, takie jak konieczność bolesnego nakłuwania palców oraz dotkliwe wahania poziomu glukozy [16, 65]. FGM pozwala na poprawę kontroli glikemii oraz obniżenie częstości epizodów hipoglikemii, zmniejszenie stopnia jej nasilenia oraz zmniejszenie lęku z nią związanego [16, 64, 66]. W efekcie FGM może prowadzić do poprawy samopoczucia i zmniejszenia częstości występowania zaburzeń depresyjnych w grupie pacjentów z cukrzycą [16, 20, 65].

Stosowanie FGM jako metody monitorowania glikemii wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów z cukrzycą [16, 20, 26, 44, 45]. Dodatkowo, stosując ten sposób kontroli poziomu glukozy, pacjenci są bardziej zadowoleni z przebiegu leczenia [8, 20, 26].

10. Działania niepożądane FGM

Działania niepożądane związane ze stosowaniem systemu FGM charakteryzują się najczęściej obecnością rumienia, świądu czy wysypki w miejscu noszenia czujnika [27]. Za reakcje skórne odpowiedzialny jest najprawdopodobniej akrylan izobornylu [22, 67]. Dodatkowo u pacjentów mogą wystąpić objawy związane z samą aplikacją czujnika. Należą do nich ból, krwawienie, obrzęk, stwardnienie czy siniak [27].

11. Podsumowanie

W świecie stale rosnącej liczby zachorowań na cukrzycę, dynamiczny rozwój technologiczny pozwolił na wprowadzenie na rynek systemów ciągłego monitorowania stężenia glukozy/CGM oraz systemów monitorowania stężenia glukozy metodą skanowania/FGM [6,7]. Rozszerzenie w styczniu tego roku, zasad refundacji tych systemów potwierdza ich istotny wpływ na poprawę kontroli glikemii oraz polepszenie jakości życia pacjentów z cukrzycą.

Większość dostępnych badań poświęconych FGM zwraca uwagę na zmniejszenie ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii u pacjentów stosujących ten sposób monitorowania glikemii [7,8,27-29]. Kolejnym częstym wnioskiem badaczy na temat efektów działania systemów FGM jest obniżenie wartości hemoglobiny glikowanej [4,22,26,30,31]. Efekt redukcji tego parametru jest najwyraźniejszy u pacjentów z najwyższym wyjściowo poziomem HbA1c [4,22,32-35]. Bardzo istotne jest również zwiększenie czasu spędzonego w glikemii docelowej (TIR) podczas kontroli glikemii z wykorzystaniem FGM [4,20,26,37].

W pracy analizie została poddana możliwość zastąpienia klasycznej metody samokontroli glikemii metodą monitorowania stężenia glukozy metodą skanowania/FGM. Badania potwierdzają, że w porównaniu do SMBG, FGM skraca czas oraz częstotliwość występowania hipoglikemii [27-29]. Dodatkowo FGM wyraźniej niż SMBG obniża poziom HbA1c [28,32,39-42]. Wskaźniki zmienności glikemii oraz czas utrzymywania się hiperglikemii obniżały się wyraźniej w czasie monitorowania poziomu glukozy systemem FGM [8]. Mimo korzystniejszych efektów FGM na parametry kontroli glikemii, autorzy zaznaczają, że w przypadku wykrycia nieprawidłowej wartości glukozy, wynik powinien zostać potwierdzony metodą SMBG [7].

Badania dotyczące monitorowania glikemii u kobiet w ciąży zwracają uwagę na korzystny wpływ systemów FGM na poziom glukozy we krwi matki. W efekcie prowadzą do obniżenia ryzyka wystąpienia cukrzycowych powikłań u noworodka [26,51]. Systemy FGM stanowią więc dobrą alternatywę dla SMBG w grupie pacjentek ciężarnych chorujących na cukrzycę.

Systemy FGM okazały się skutecznym narzędziem w kontrolowaniu glikemii u pacjentów podczas izolacji w trakcie pandemii COVID-19. Jedno z badań pokazało, że stosowanie FGM doprowadziło do największego spadku HbA1c spośród wszystkich metod kontroli glikemii [48]. Badania nad ich wykorzystaniem w tym czasie dowiodły również o konieczności rozwoju telemedycyny w leczeniu i kontrolowaniu cukrzycy [53]. Pandemia pokazała,

że umożliwienie lekarzom stałego dostępu do pomiarów glikemii pacjenta pozwala na lepszą jej kontrolę [55].

Cukrzyca jest chorobą obniżającą jakość życia pacjentów oraz pogarszającą ich samopoczucie. Dodatkowo pacjenci chorujący na cukrzycę są bardziej narażeni na rozwój zaburzeń depresyjnych [20, 62, 63]. Poprawa kontroli glikemii prowadzi do zmniejszenia lęku i stresu pacjentów związanego z cukrzycą, więc system monitorowania stężenia glukozy metodą skanowania/FGM może mieć pozytywny wpływ na poprawę zdrowia psychicznego pacjentów z cukrzycą [16, 20, 65].

Wprowadzenie CGM/FGM na światowy rynek stało się szansą pacjentów z cukrzycą na poprawę jakości życia i uzyskanie lepszej kontroli swojej choroby [16, 20, 26, 44, 45]. Pomimo wielu zalet systemów CGM/FGM należy pamiętać, że tak jak każde inne urządzenia, mają one swoje ograniczenia i pomiary uzyskane za ich pomocą powinny być zestawione z obrazem klinicznym pacjenta. Systemy ciągłego monitorowania glikemii są przykładem udanego zastosowania telemedycyny w praktyce klinicznej i mogą być inspiracją dla rozwoju innych dziedzin medycyny.

Referencje

- [1] International Diabetes Federation Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org> (Dostęp: 10.03.2023).
- [2] Cukrzyca w liczbach. Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. <https://pacjent.gov.pl> (Dostęp: 10.03.2023).
- [3] Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006;367(9513):847-858. doi:10.1016/S0140-6736(06)68341-4.
- [4] Lee K, Gunasinghe S, Chapman A, et al. Real-World Outcomes of Glucose Sensor Use in Type 1 Diabetes-Findings from a Large UK Centre. *Biosensors (Basel)*. 2021;11(11):457. Published 2021 Nov 15. doi:10.3390/bios11110457.
- [5] Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:1759-1785. doi:10.1016/j.csbj.2021.03.003.
- [6] Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd> (Dostęp: 10.03.2023).

- [7] Babaya N, Noso S, Hiromine Y, et al. Flash glucose monitoring in type 1 diabetes: A comparison with self-monitoring blood glucose. *J Diabetes Investig.* 2020;11(5):1222-1229. doi:10.1111/jdi.13229 .
- [8] Wada E, Onoue T, Kobayashi T, et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001115. doi:10.1136/bmjdr-2019-001115.
- [9] Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care.* 2013;36(7):2009-2014. doi:10.2337/dc12-1770.
- [10] Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med.* 2001;111(1):1-9. doi:10.1016/s0002-9343(01)00742-2.
- [11] Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med.* 2005;118(4):422-425. doi:10.1016/j.amjmed.2004.12.006.
- [12] Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care.* 2008;14(7):468-475.
- [13] McIntosh B, Yu C, Lal A, et al. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin: a systematic review and meta-analysis. *Open Med.* 2010;4(2):e102-e113.
- [14] Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(11):1858-1862. doi:10.2337/diacare.24.11.1858.

- [15] Vincze G, Barner JC, Lopez D. Factors associated with adherence to self-monitoring of blood glucose among persons with diabetes. *Diabetes Educ.* 2004;30(1):112-125. doi:10.1177/014572170403000119.
- [16] Bakker JJ, Lameijer A, Flores Guerrero JL, Bilo HJG, van Dijk PR. Commencement of flash glucose monitoring is associated with a decreased rate of depressive disorders among persons with diabetes (FLARE-NL7). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022;10(3):e002769. doi:10.1136/bmjdr-2022-002769.
- [17] Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, Garg SK. Performance of a Factory-Calibrated Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Utilizing an Automated Sensor Applicator. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(6):428-433. doi:10.1089/dia.2018.0143.
- [18] Wadwa RP, Laffel LM, Shah VN, Garg SK. Accuracy of a Factory-Calibrated, Real-Time Continuous Glucose Monitoring System During 10 Days of Use in Youth and Adults with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(6):395-402. doi:10.1089/dia.2018.0150.
- [19] Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med.* 2018;35(4):472-482. doi:10.1111/dme.13584.
- [20] Young C, Grobelna A. Flash Glucose Monitoring Systems in Pediatric Populations With Diabetes. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; April 2021.
- [21] Pikee S, Khushbu K, Anupam P, Manju P, Sachin J. New Innovation: Use of Flash Glucose Monitoring for Evaluating Glycaemic Variability, Patient Satisfaction and Clinical Utility in Pregnant Women with Diabetes. *J Obstet Gynaecol India.* 2021;71(2):136-142. doi:10.1007/s13224-020-01391-9.
- [22] Hansen KW. Effects of unrestricted access to flash glucose monitoring in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;3(3):e00125. Published 2020 Mar 19. doi:10.1002/edm2.125.
- [23] Yan RN, Cai TT, Jiang LL, et al. Real-Time Flash Glucose Monitoring Had Better Effects on Daily Glycemic Control Compared With Retrospective Flash Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes on Premix Insulin Therapy. *Front Endocrinol*

- (Lausanne). 2022;13:832102. Published 2022 Feb 10. doi:10.3389/fendo.2022.832102.
- [24] Refundacja systemów ciągłego monitorowania glikemii (isCGM/FGM i rtCGM) szansą na poprawę opieki nad chorym na cukrzycę w Polsce. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego <https://ptdiab.pl> (Dostęp: 10.03.2023).
- [25] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 października 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. poz. 2319).
- [26] Lee J, Lee MH, Park J, et al. FGM-based remote intervention for adults with type 1 diabetes: The FRIEND randomized clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1054697. Published 2022 Nov 25. doi:10.3389/fendo.2022.1054697.
- [27] Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-2263. doi:10.1016/S0140-6736(16)31535-5.
- [28] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):55-73. doi:10.1007/s13300-016-0223-6.
- [29] Hohendorff J, Ucieklak D, Skupien J, et al. Risk factors of hypoglycaemia in type 1 diabetes individuals during intensive sport exercise-Data from the SPORTGIVECHANCE event. *Int J Clin Pract*. 2019;73(11):e13411. doi:10.1111/ijcp.13411.
- [30] Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2017 May 9;317(18):1912]. *JAMA*. 2017;317(4):379-387. doi:10.1001/jama.2016.19976.

- [31] Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(4):371-378. doi:10.1001/jama.2016.19975.
- [32] Tyndall V, Stimson RH, Zammitt NN, et al. Marked improvement in HbA1c following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(8):1349-1356. doi:10.1007/s00125-019-4894-1.
- [33] Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):83-95. doi:10.1007/s13300-019-00720-0.
- [34] Paris I, Henry C, Pirard F, Gérard AC, Colin IM. The new Freestyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(3):e00023. Published 2018 Jun 17. doi:10.1002/edm2.23.
- [35] Nana M, Moore SL, Ang E, Lee ZX, Bondugulapati LNR. Flash glucose monitoring: Impact on markers of glycaemic control and patient-reported outcomes in individuals with type 1 diabetes mellitus in the real-world setting. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107893. doi:10.1016/j.diabres.2019.107893.
- [36] Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539-550. doi:10.1007/s00125-017-4527-5.
- [37] Castellana M, Parisi C, Di Molfetta S, et al. Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001092. doi:10.1136/bmjdr-2019-001092.

- [38] Cowart K, Updike W, Bullers K. Systematic Review of Randomized Controlled Trials Evaluating Glycemic Efficacy and Patient Satisfaction of Intermittent-Scanned Continuous Glucose Monitoring in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(5):337-345. doi:10.1089/dia.2019.0345.
- [39] Dover AR, Stimson RH, Zammitt NN, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(2):442-443. doi:10.1177/1932296816661560.
- [40] Kramer G, Michalak L, Müller UA, Kloos C, Werner C, Kuniss N. Association between Flash Glucose Monitoring and Metabolic Control as well as Treatment Satisfaction in Outpatients With Diabetes Type 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(4):303-308. doi:10.1055/a-0875-3988.
- [41] Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1178-1184. doi:10.2337/dc18-0166.
- [42] Ajjan RA, Jackson N, Thomson SA. Reduction in HbA1c using professional flash glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients managed in primary and secondary care settings: A pilot, multicentre, randomised controlled trial. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(4):385-395. doi:10.1177/1479164119827456.
- [43] Pintus D, Ng SM. Freestyle libre flash glucose monitoring improves patient quality of life measures in children with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) with appropriate provision of education and support by healthcare professionals. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(5):2923-2926. doi:10.1016/j.dsx.2019.07.054.
- [44] Boucher SE, Gray AR, Wiltshire EJ, et al. Effect of 6 Months of Flash Glucose Monitoring in Youth With Type 1 Diabetes and High-Risk Glycemic Control: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(10):2388-2395. doi:10.2337/dc20-0613.
- [45] Marsters BL, Boucher SE, Galland BC, et al. Cutaneous adverse events in a randomized controlled trial of flash glucose monitoring

- among youth with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(8):1516-1524. doi:10.1111/pedi.13121.
- [46] Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Effectiveness of the Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Diabetes Distress Among Individuals with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Ther*. 2020;11(4):927-937. doi:10.1007/s13300-020-00793-2.
- [47] Charleer S, Gillard P, Vandoorne E, Cammaerts K, Mathieu C, Casteels K. Intermittently scanned continuous glucose monitoring is associated with high satisfaction but increased HbA1c and weight in well-controlled youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(8):1465-1474. doi:10.1111/pedi.13128.
- [48] Ali N, El Hamdaoui S, Nefs G, Tack CJ, De Galan BE. Improved glucometrics in people with type 1 diabetes 1 year into the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(3):e002789. doi:10.1136/bmjdr-2022-002789.
- [49] Yu F, Lv L, Liang Z, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4674-4682. doi:10.1210/jc.2013-4332.
- [50] Alfadhli E, Osman E, Basri T. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:48. Published 2016 Jul 26. doi:10.1186/s13098-016-0161-5.
- [51] Xie W, Dai P, Qin Y, et al. Effectiveness of telemedicine for pregnant women with gestational diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 32 randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(198). doi.org/10.1186/s12884-020-02892-1.
- [52] Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2011;26(10):1175-1182. doi:10.1007/s11606-011-1704-y.

- [53] Aragona M, Rodia C, Bertolotto A, et al. Type 1 diabetes and COVID-19: The "lockdown effect". *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108468. doi:10.1016/j.diabres.2020.108468.
- [54] Ceriello A, Standl E, Catrinou D, et al. Issues of Cardiovascular Risk Management in People With Diabetes in the COVID-19 Era. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1427-1432. doi:10.2337/dc20-0941.
- [55] Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020;63(8):1440-1452. doi:10.1007/s00125-020-05164-x .
- [56] Cotovad-Bellas L, Tejera-Pérez C, Prieto-Tenreiro A, Sánchez-Bao A, Bellido-Guerrero D. The challenge of diabetes home control in COVID-19 times: Proof is in the pudding. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;168:108379. doi:10.1016/j.diabres.2020.108379.
- [57] Bonora BM, Boscarì F, Avogaro A, Bruttomesso D, Fadini GP. Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. *Diabetes Ther.* 2020;11(6):1369-1379. doi:10.1007/s13300-020-00829-7.
- [58] Dover AR, Ritchie SA, McKnight JA, et al. Assessment of the effect of the COVID-19 lockdown on glycaemic control in people with type 1 diabetes using flash glucose monitoring. *Diabet Med.* 2021;38(1):e14374. doi:10.1111/dme.14374.
- [59] Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, et al. Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e002035. doi:10.1136/bmjdr-2020-002035.
- [60] Prabhu Navis J, Leelarathna L, Mubita W, et al. Impact of COVID-19 lockdown on flash and real-time glucose sensor users with type 1 diabetes in England. *Acta Diabetol.* 2021;58(2):231-237. doi:10.1007/s00592-020-01614-5.
- [61] Pla B, Arranz A, Knott C, et al. Impact of COVID-19 Lockdown on Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus, *Journal of the Endocrine Society,* 2020;4(12). doi.org/10.1210/jendso/bvaa149.

- [62] Trief PM, Xing D, Foster NC, et al. Depression in adults in the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1563-1572. doi:10.2337/dc13-1867.
- [63] Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000;23(7):934-942. doi:10.2337/diacare.23.7.934.
- [64] Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, et al. Predictors of diabetes-related distress before and after FreeStyle Libre-1 use: Lessons from the Association of British Clinical Diabetologists nationwide study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(10):2261-2268. doi:10.1111/dom.14467.
- [65] Holt RI, de Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Curr Diab Rep*. 2014;14(6):491. doi:10.1007/s11892-014-0491-3.
- [66] Overend L, Simpson E, Grimwood T, Qualitative analysis of patient responses to the ABCD FreeStyle Libre audit questionnaire. *Pract Diab*, 2019;36(2):45-50. doi.org/10.1002/pdi.2213.
- [67] Herman A, Aerts O, Baeck M, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle® Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):367-373. doi:10.1111/cod.12866.

FLOZYNY JAKO REWOLUCJA W LECZENIU NIEWYDOLNOŚCI SERCA?

Oliwia Pluta, Kamila Meca, Jakub Słota, Szymon Mikler, Martyna Żurek, Zofia Graca

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

Abstrakt: Niewydolność serca to stan, w którym następuje zaburzenie funkcjonowania mięśnia sercowego lub jego nieprawidłowa struktura uniemożliwia adekwatny przepływ krwi do zaspokojenia potrzeb organizmu. Choroba ta jest bardzo dużym problemem zdrowotnym charakterystycznym dla starzejącego się społeczeństwa obciążonym chorobami serca oraz naczyń. Szacuje się, że ok. 1-2% populacji cierpi na niewydolność mięśnia sercowego, a zachorowalność rośnie wraz z wiekiem, co jest związane z uszkodzeniami serca spowodowanymi w przebiegu różnych chorób np. nadciśnieniem tętniczym czy chorobą wieńcową. Niewydolność serca stała się epidemią XXIw. i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w diagnostyce oraz leczeniu, lecz pomimo tego liczba chorych cały czas się zwiększa z powodu wydłużającego się życia społeczeństwa. Należy pamiętać o tym, że właściwa forma leczenia oraz farmakoterapia jest w stanie poprawić jakość życia pacjentów i je wydłużyć. Jedynymi z takich leków, są opracowane niedawno flozyny, które oprócz swojego zastosowania w leczeniu cukrzycy, odnalazły swoje miejsce w kardiologii. W naszej pracy skupiono się na przedstawieniu diagnostyki i leczeniu niewydolności serca oraz omówmy zastosowanie flozyn i związane z tym zalety.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, kardiologia, flozyny, leczenie, diagnostyka

Abstract: Heart failure is a condition in which functioning of the heart muscle is disturbed or its abnormal structure prevents adequate blood flow to meet the body's needs. This disease is a considerable health problem characteristic of an aging society burdened with heart and vascular diseases. It is estimated that about 1-2% of the population suffers from myocardial insufficiency and the incidence increases with age, which is related to heart damage caused by various diseases, e.g. hypertension or coronary artery disease. Heart failure has become an epidemic of the 21st century and is the most common of cause of death from cardiovascular causes. In recent years, there has been significant progress in diagnosis and treatment but despite this the number of patients is constantly increasing due to extension of the life of the society. It should be remembered that the right form of treatment and pharmacotherapy is able to improve the quality of patients lives and extend it. The only such drugs are the recently developed flozins, which in addition to their use in the treatment of diabetes, have found their place in cardiology. In our work, focuses on presenting the diagnosis and treatment of heart failure and discuss the use of flozins and the related advantages.

Keywords: heart failure, cardiology, flozins, treatment, diagnosis

Wstęp

Niewydolność serca (ang. heart failure HF) po raz pierwszy została nazwana epidemią 25 lat temu i od tego czasu częstość jej występowania stale rośnie. Niezmiennie jest jedną z głównych przyczyn hospitalizacji osób dorosłych i pozostaje istotnym obciążeniem służby zdrowia. Obecnie ok. 65 mln ludzi na świecie cierpi na tę chorobę, a jej znaczący wzrost na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat można przypisać zmianom demograficznym światowej populacji^[1,2]. Według statystyk 1 osoba na 5 w krajach rozwiniętych jest zagrożona rozwojem niewydolności serca w ciągu swojego życia^[3]. Ryzyko rozwinięcia tej choroby w ciągu całego życia wynosi dla mężczyzn 21% i 20% dla kobiet w wieku 40lat, dodatkowo nadciśnienie tętnicze powyżej 160/100mmHg zwiększa to ryzyko dwukrotnie w porównaniu do grupy pacjentów bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie^[4]. W XXIw. wraz z długością życia wzrosła również popularność siedzącego trybu życia, który wzmaga rozwój choroby^[5]. HF w znacznej większości dotyczy osoby powyżej 50 r.ż., jednak liczba młodych osób chorujących wciąż wzrasta, głównie ze względu na choroby współistniejące tj. otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę czy migotanie przedsionków^[1]. Od 2016 roku istnieją trzy podstawowe grupy leków, które stosuje się w leczeniu HF. Są to inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), które w połączeniu z beta-blokerami i inhibitorami aldosteronu łagodzą objawy, zmniejszają ryzyko hospitalizacji i przedłużają życie pacjenta^[6]. Ta trójka została nazwana tzw. złotym standardem, jednak czasami jest to niewystarczające w przypadku nasilenia objawów, powodując dodatkowe dołączenie np. diuretyków pętlowych^[5]. Najnowszy schemat leczenia opublikowany w 2021r. przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) obejmuje wprowadzenie flozyn, czyli inhibitorów sodowo-glukozowego kotransportera 2 (SGLT2), które do tej pory były stosowane wyłącznie jako leki przeciwcukrzycowe^[7,8].

Etiologia

Charakterystyczną cechą HF jest zmniejszona pojemność minutowa serca, a do jej najczęstszych przyczyn należą choroba niedokrwienna, kardiomiopatie, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość^[9]. W chorobie niedokrwiennej, blaszki odkładają się wewnątrz naczyń począwszy od ścian ku światłu, co z biegiem czasu utrudnia przepływ krwi do tkanek docelowych. Blaszki miażdżycowe zbudowane są z rdzenia lipidowego składającego się głównie z cholesterolu, jego estrów oraz mas martwiczych, pokrytych włóknistą

czapeczką. Ich obecność powoduje osłabienie leżącej pod nimi błony śródskórej. Powstawanie blaszek jest przewlekłą odpowiedzią ścian naczyń o charakterze zapalnym zapoczątkowanym uszkodzeniem śródbłonna, powodując inicjację, progresję oraz powstawanie powikłań zmian miażdżycowych^[10]. Ich obecność po wewnętrznej stronie naczyń powoduje ograniczenie transportu bogatej w tlen krwi do serca, przez co jego zapotrzebowanie na tlen zaczyna przewyższać podaż. Takie niedotlenienie może prowadzić do uszkodzenia komórek i śmierci. Miocyty serca mają nieznaczne możliwości namnażania, ale podlegają procesowi rozciągania i wydłużania w celu rekompensacji, czego skutkiem jest występowanie przerośniętych i słabo funkcjonujących komórek mięśnia sercowego. W efekcie następuje osłabienie mięśnia ze zmniejszonym rzutem, który nie jest w stanie sprostać wymaganiom metabolicznym organizmu^[11,12]. W nadciśnieniu tętniczym dochodzi do zwiększonego obciążenia serca, które z biegiem czasu może skutkować jego uszkodzeniem i osłabieniem. Cukrzyca u pacjentów prowadzi do uszkodzenia naczyń spowodowanym podwyższonym poziomem cukru we krwi oraz zaburzonymi przemianami lipidów. Uszkodzenie to prowadzi do zmniejszonego przepływu krwi, a w konsekwencji do upośledzenia funkcji mięśnia sercowego^[12]. Jednak istnieje również kilka fizjologicznych przyczyn niewydolności serca. Należą do nich choroby zastawek serca oraz arytmie. W momencie niedomykalności zastawki mitralnej, krew przepływa z powrotem do przedsionka z dolnej komory, gdy się kurczy, co powoduje zmniejszoną ilość krwi, która dociera do tkanek^[13].

Czynniki ryzyka

Głównym i modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca jest nadciśnienie tętnicze. Ryzyko rozwoju choroby wzrasta wraz ze wzrostem ciśnienia krwi, wiekiem pacjenta oraz z powodu przedłużającego się nadciśnienia. Natomiast adekwatne leczenie nadciśnienia może zmniejszyć ryzyko zachorowania o ok.50%^[11]. Innymi czynnikami są cukrzyca oraz zespół metaboliczny, które nieleczone mogą prowadzić do rozwoju miażdżycy tętnic, choroby wieńcowej, niedokrwienia mięśnia sercowego, zakrzepicy lub zawału. Pacjenci z cukrzycą i zespołem metabolicznym są bardziej narażeni na rozwój HF z powodu zmian w przekształcaniu lipidów w organizmie, wysokiego poziomu glukozy oraz insuliny. Kardiomiopatie mogą być zarówno czynnikiem ryzyka jak i skutkiem HF. Rokowanie dla pacjenta z HF i kardiomiopatią rozstrzeniową jest niepomyślne i wynosi 50% przeżywalności 5 lat.

Inne czynniki ryzyka obejmują bezdech senny, wady zastawek, nieregularny rytm serca, palenie tytoniu, otyłość^[10,11,14].

Rodzaje niewydolności serca

Niewydolność serca dzieli się na dysfunkcje skurczową i rozkurczową. Dysfunkcja skurczowa charakteryzuje się frakcją wyrzutową (ang. Ejection fraction EF) mniejszą niż 40%, określana jest również jako niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HF_rEF). Odnacza się ona zmniejszoną kurczliwością mięśnia sercowego, może być wywołana przez zawał mięśnia sercowego i jest najczęściej występującym typem niewydolności. Dysfunkcja rozkurczowa charakteryzuje się EF większą niż 50%, znana jest również jako niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HF_pEF) i występuje wtórnie do utraty elastyczności włókien mięśnia sercowego^[11,13]. Jest ona wynikiem zmniejszonej podatności komór i upośledzonego ich skurczu prowadzącego do zwiększonego obciążenia lewej komory i jej przerostu, który finalnie prowadzi do zmniejszenia frakcji wyrzutowej. Ten rodzaj dysfunkcji jest najczęściej spowodowany długotrwałym nadciśnieniem tętniczym^[13].

Objawy

Objawy kliniczne niewydolności serca wynikają z upośledzenia lewej lub prawej komory. Do nagromadzenia krwi w naczyniach żylnych dochodzi, gdy serce nie jest w stanie przepompować sprawnie krwi. Powoduje to przesiąkanie płynu do otaczających tkanek i tworzenie obrzęków. Objawy różnią się od siebie w zależności od HF prawo- lub lewokomorowej^[10]. W fazie początkowej niewydolności serca zmęczenie i trudności z oddychaniem ujawniają się tylko przy dużym wysiłku, jednak w postępujących fazach choroby objawy mogą pojawić się już przy wykonywaniu codziennych czynności^[15,16]. Dodatkowo alternatywnie mogą wystąpić urazy serca prowadzące do ostrej niewydolności serca tj. niedokrwienie wieńcowe, zapalenie mięśnia sercowego, ostra niedomykalność zastawek. Po wystąpieniu początkowego uszkodzenia mięśnia sercowego zachodzą różne mechanizmy kompensacyjne mające na celu zachowanie pojemności minutowej oraz funkcji serca. Zmiany w układzie renina-angiotensyna-aldosteron, układzie peptydów natriuretycznych i napięciu współczulnym powodują kataboliczny, prozapalny stan stresu oksydacyjnego, który skutkuje dysfunkcją serca i wystąpieniem objawów. Długotrwałe zmiany hormonalne czy cytokinowe mają wpływ na osłabienie

mięśni szkieletowych, co dodatkowo przyczynia się do występowania duszności i spadku wydolności wysiłkowej^[17]. Najczęstsze objawy jednak wynikają ze wzrostu objętości osocza potocznie zwanego "przekrwieniem"^[18]. Niewydolność serca jest chorobą, w której muszą współistnieć łącznie poniższe cechy:

- Typowe objawy HF lewokomorowej w badaniu podmiotowym: duszność w pozycji leżącej, bezdech senny, zawroty głowy, łatwe męczenie się, splątanie i odksztuszanie płwociny z krwią uczucie.
- Typowe objawy HF lewokomorowej w badaniu podmiotowym: uczuciem ciągłego zmęczenia, zmniejszona tolerancja wysiłku, obrzęki obwodowe kostek oraz łydek, wodobrzusze, sinica.
- Typowe objawy HF prawo- lub lewokomorowej w badaniu fizykalnym opisane w dalszej części.
- Nieprawidłowości morfologiczne i czynnościowe w sercu podczas spoczynku: nieprawidłowości w EKG, podwyższone stężenie peptydu natriuretycznego, szmery w sercu, powiększenie serca, trzeci ton serca^[10,15,16].

Diagnostyka

Diagnoza obejmuje wyniki badania podmiotowego oraz testy diagnostyczne. Chociaż u prawie 50% pacjentów z ciężkimi dysfunkcjami skurczowymi lub rozkurczowymi mogą nie występować żadne jawne objawy HF^[19]. Rozpoznanie niewydolności serca stawia się w momencie wykrycia stanu patofizjologicznego, w którym serce nie jest w stanie zapewnić odpowiedniej perfuzji narządów, prowadząc do niedotlenienia.

Badanie fizykalne

Stanowi najważniejszy element diagnostyczny HF, ponieważ jest w stanie dostarczyć informacji na temat stopnia przeciążenia objętościowego, rozległości ubytków perfuzji oraz współistniejących patologicznych stanów krążenia. Podczas badania zauważalne są u pacjentów z lewokomorową HF: powiększenie serca, tachykardia, trzeci szmer sercowy, rzęzenia drobnobańkowe u podstawy serca, szmer skurczowy. Prawokomorowa HF charakteryzuje się głównie: powiększeniem wątroby, powiększeniem śledziony, przesiękiem opłucnowym. Bardzo cennym wskaźnikiem HF jest rozdęcie żył szyjnych, które może nie być obecne w momencie braku wzrostu ciśnienia po prawej

stronie^[10,20]. Trzeci ton serca jest swoisty dla zmniejszonej frakcji wyrzutowej oraz podwyższonego ciśnienia napełniania po stronie lewej^[21].

Echokardiogram (ECG)

ECG pomaga w wykryciu u pacjenta arytmii, wydłużonego zespołu QRS wskazującego na dyssynchronię; podwyższone napięcie związane z przewlekłym przeciążeniem ciśnieniowym lub podstawową kardiomiopatią; obniżone napięcie zespołu QRS sugerujące proces naciekowy; nieprawidłowości załamków Q, odcinka ST i załamka T, które mogą wskazywać chorobę wieńcową. Dodatkowo ECG jest bardzo pomocne w ocenie stopnia dysfunkcji komór, stopnia ich powiększenia oraz innych nieprawidłowości strukturalnych. Seryjne badania echokardiograficzne są przydatne w monitorowaniu leczenia pacjenta^[22,23].

Biomarkery sercowe

Bardzo pomocne w diagnostyce oraz prognozowaniu pacjentów z HF okazały się biomarkery sercowe tj. Peptydy natriuretyczne, troponina, galektyna-3, cystatyna-C. Seryjne pomiary peptydów natriuretycznych często przyczyniają się do dokładniejszej oceny procesu leczenia pacjenta^[24]. Biomarkery nie są niezbędnym elementem w diagnostyce niewydolności serca, natomiast mogą być bardzo pomocne w przypadku zakłócenia obrazu klinicznego przez choroby współistniejące^[25].

Inne metody diagnostyczne

Takie badania jak rezonans magnetyczny serca, pozytonowa tomografia emisyjna czy biopsja endomiokardialna są przydatne w momencie ustalania przyczyny wystąpienia niewydolności serca niż w momencie potwierdzenia rozpoznania klinicznego.

Klasyfikacja

Najczęściej stosowane systemy w klasyfikacji niewydolności serca to American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) oraz New York Heart Association (NYHA). Kluczową różnicą między tymi dwoma systemami jest to, że wytyczne ACCF/AHA

uwzględniają czynniki ryzyka oraz nieprawidłowości w strukturze, natomiast system NYHA nie^[27].

System NYHA

System NYHA wykorzystuje objawy oraz wydolność wysiłkową do klasyfikacji pacjentów na podstawie wywiadu. Dodatkowo powiązano ją z rokowaniem i służy jako punkt odniesienia podczas badań klinicznych leków stosowanych w leczeniu HF. Jest subiektywną skalą, która może zmieniać się w czasie.

Tabela 1. Klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association ^[48]

Wydolność wysiłkowa	Klasa
bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca	I
niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność	II
znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów	III
każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości	IV

System ACCF/AHA

System ACCF/AHA zwraca szczególną uwagę na stopień zaawansowania i rozwój choroby, pacjent może przemieszczać się po poziomach skali tylko w górę i nie może się w niej cofać^[11]. Jej stadia przechodzą od poprzedzających czynników ryzyka (stadium A), do rozwoju subklinicznej dysfunkcji serca (stadium B), następnie objawowej HF (stadium C), aż do choroby odpornej na leczenie (stadium D).

Skala INTERMACS

W ostatnich latach Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support opracował skalę dla pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca potencjalnie wymagających mechanicznego wspomagania krążenia. Skala rozpoczyna się od poziomu 1- krytyczny wstrząs kardiogeny, aż do poziomu 7- zaawansowana ambulatoryjna niewydolność serca^[26].

Leczenie

Efektem leczenia farmakologicznego powinno być jak najsilniejsze zmodyfikowanie szkodliwe aktywacji neurohormonalnej towarzyszącej niewydolności serca. W tym celu stosuje się terapie skojarzone wieloma lekami, co pozwala na uzupełnianie się ich działania. Dodatkowo istnieją dowody, że taki rodzaj leczenia zmniejsza odsetek umieralności wśród pacjentów oraz liczbę hospitalizowanych czy nasilanie się objawów klinicznych. W terapii leczenia niewydolności serca stosuje się głównie: beta blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonistów aldosteronu; a w przypadku pojawienia się obrzęków włącza się leki moczopędne. W ciężkich przypadkach może być niezbędne postępowanie zabiegowe np. terapia resynchronizacyjna, wszczepienie kardiowertera. W bardzo skrajnych przypadkach jedynym sposobem leczenia jest przeszczep serca^[27]. Efekty terapii są najczęściej widoczne po 6 miesiącach od jej rozpoczęcia. A jej skuteczność można przełożyć na poprawę w skali NYHA oraz wzrost frakcji wyrzutowej, poprzez zahamowanie przebudowy lewej komory^[28].

Inhibitory ACE

Są one wskazane u chorych z objawową niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$. Do ich bezwzględnych przeciwwskazań należą: zwężenie obu tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej nerki, ciężka i okres karmienia piersią, ciężka niewydolność nerek, obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaawansowana stenoza aortalna lub zawężenie drogi odpływu lewej komory^[29]. Działanie tych leków polega na zwiększeniu wydolności wysiłkowej i zapobieganiu nieprawidłowym zmianom w strukturze serca. Głównymi zaletami stosowania tych leków są poprawa rokowania, samopoczucia, czynności komór oraz zmniejszony odsetek hospitalizacji. Niestety

inhibitory ACE mogą powodować powstawanie obrzęków oraz upośledzenie funkcji nerek, w momencie pojawienia się kaszlu lek należy odstawić^[30].

Beta blokery

Zalecane są dla chorych z niewydolnością serca w klasie II-IV oraz z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$ oraz u pacjentów bez objawów po zawale mięśnia sercowego ze skurczową niewydolnością lewej komory. Leki te mają działanie głównie przeciwarytmiczne, poprawiające hemodynamikę, skurcz komór, hamowanie przebudowy struktury lewej komory i zwiększenie jej frakcji wyrzutowej. Z zalet nie pogarszają czynności nerek oraz mają neutralne działanie metaboliczne^[28]. Przeciwwskazaniami do ich stosowania są astma, bradykardia, bloki przedsionkowo-komorowe II i III stopnia oraz zespół chorego węzła zatokowego^[31].

Antagoniści aldosteronu

Działanie tych leków polega na zapobieganiu wiązania aldosteronu z jego receptorami i uniemożliwieniu w ten sposób wzrostu ciśnienia tętniczego, przebudowy mięśnia sercowego, rozwoju niewydolności serca i uszkodzenia tętnic; zwiększeniu ulega ilość sodu wydalanego z moczem i objętość wydalanej wody, ale bez zwiększenia wydalania potasu^[27]. Przeciwwskazaniami do ich stosowania jest niewydolność nerek, bezmocz, hiperkaliemia i hipонатremia. Mogą powodować różne działania niepożądane tj. wzrost stężenia potasu we krwi, pogorszenie funkcji nerek^[32].

Leki moczopędne

Celem stosowania tych leków jest zniwelowanie występowania obrzęków naczynioruchowych oraz hipotonii^[33]. Wspomagają nerki w wydalaniu nadmiaru płynów oraz poprawiają wydolność oddechową. Nie powinny być stosowane w przypadku niewydolności nerek oraz zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej^[27]. Najczęściej są bardzo dobrze tolerowane, a w niektórych przypadkach mogą prowadzić do nadmiernej utraty potasu, powodując skurcze mięśni czy kołatania serca^[16].

Inne leki

W niewydolności serca swoje zastosowanie odnalazły również: iwabradyna, która zmniejsza częstotliwość rytmu serca^[16]; kwas acetylosalicylowy jako leki przeciwzakrzepowe^[31]; nitrogliceryna- rozszerza łożysko naczyniowe, w szczególności polecana dla pacjentów z ciśnieniem skurczowym >100 mmHg.^[34]

Leczenie nefarmakologiczne

Styl życia ma zasadnicze znaczenie w poprawie jakości życia pacjenta oraz jego rokowania. Samo korzystanie z leczenia farmakologicznego bez stosowania się do zaleceń lekarskich niestety nie pomoże. Do najważniejszych elementów postępowania nefarmakologicznego należą: ograniczenie podaży soli, regularna aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu, nadużywanie NLPZ, szczepienia przeciw grypie oraz pneumokokom, regularna kontrola masy ciała, unikanie podróży w wilgotne i gorące klimaty^[27].

Flozyny- nowe leki w niewydolności serca

Flozyny to leki, których działanie polega na odwracalnej i wybiórczej inhibicji kotransportera sodowo-glukozowego SGLT2 zlokalizowanego w kanaliku bliższym nefronu. Flozyny nie wykazują jakiegokolwiek oddziaływania na SGLT1 odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy w jelicie cienkim, czy SGLT3 będącym glukosensorem mięśni szkieletowych. Leki te hamując aktywność SGLT2 zmniejszają wchłanianie zwrotne glukozy w nerkach oraz zwiększają jej wydalanie wraz z moczem. Efekty ich działania nie są zależne od insuliny, dzięki czemu ich stosowanie nie jest zagrożone wystąpieniem hipoglikemii^[35]. Dodatkowo flozyny powodują redukcję masy ciała, obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych^[35,36,37]. W kwestii działań niepożądanych mogą wystąpić dyslipidemie, glukozuria i wielomocz. W Europie zarejestrowane są 4 substancje z grupy flozyn: dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna i ertugliflozyna^[37].

Flozyny i ich skuteczność

Pierwotnie flozyny były przeznaczone tylko i wyłącznie do leczenia cukrzycy typu 2. Jednak liczne badania dowiodły ich pozytywnych efektów w leczeniu HF^[38-47]. Najlepiej poznanym inhibitorem SGLT2 jest empagliflozyna, a pierwsze doniesienia o jej korzyściach ze stosowania pochodzą z badania EMPARED-OUTCOME, które dotyczyły chorych na cukrzycę typu 2, natomiast udowodniono w nich redukcję ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z przyczyn HF^[38]. W badaniu EMPEROR-Reduced przeprowadzonym na grupie 3730 pacjentów z przewlekłą HF oraz obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, w wyniku obserwacji zauważono zmniejszenie o 25% ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF oraz dodatkowo zmniejszenie ryzyka wszystkich hospitalizacji z powodu HF, zmiany w eGFR w ciągu roku czy też ogólnie wszelkich hospitalizacji. W okresie 4 tygodni od rozpoczęcia terapii empagliflozyna zwiększała wartość hematokrytu i stężenia hemoglobiny oraz zmniejszała występowanie nowych przypadków niedokrwistości^[39,40,41]. W badaniu EMPEROR-Preserved przeprowadzonym na grupie 5988 pacjentów z przewlekłą HF oraz zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory doprowadziła do bardzo podobnych wyników jak w pierwszym badaniu. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pierwszej hospitalizacji z powodu HF w przypadku podawania flozyn zmniejszyło się o 21%, dodatkowo zmniejszyła się ogólna liczba hospitalizacji dotycząca incydentów HF, nastąpiła poprawa jakości życia oraz redukcja wystąpienia cukrzycy u pacjentów ze stanem przed cukrzycowym. Oprócz tego było to pierwsze badanie, w którym wykazano skuteczności i bezpieczeństwo empagliflozyny dla pacjentów z HPPeEF^[42,43,44]. Skuteczność kliniczną dapagliflozyny w leczeniu HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory udokumentowano w badaniu DAPA-HF przeprowadzonym na grupie 4744 pacjentów z HF rEF, w wyniku badań zaobserwowano obniżenie o 26% ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pierwszej hospitalizacji z powodu HF, z innych zalet odnotowano zmniejszone ryzyko zgonów z innych przyczyn, pogorszenia funkcji nerek oraz poprawę jakości życia. Korzyści ze stosowania tego leku odnotowali pacjenci zarówno z cukrzycą typu 2 jak i bez^[45,46,47]. Ze wszystkich 3 badan wynikało, że flozyny są lekami bezpiecznymi z niewieloma efektami niepożądanymi tj. cukrzycowa kwasica ketonowa, hipoglikemia, hipotensja, infekcje układu moczowego, nadmierna diureza, które występują rzadko, w podobnej ilości do pacjentów przyjmujących placebo.

Ze względu na nietuzinkowy mechanizm działania flozyny można stosować na każdym etapie niewydolności serca, a oprócz tego są niezwykle proste w stosowaniu, są zalecane dla wszystkich pacjentów z HFrEF niezależnie od tego czy chorują na cukrzycę typu 2 czy nie, a w szczególności u pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym oraz upośledzoną funkcją nerek^[38-47].

Wnioski

Flozyny można nazwać przełomem w terapii leczenia niewydolności serca, ich głównymi zaletami jest istotne zmniejszenie ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz pogorszenia przebiegu niewydolności serca w bardzo krótkim czasie od rozpoczęcia terapii farmakologicznej. Leki te są bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów, bezpieczne oraz mają działanie nefroprotecyjne. Działają szybko, modyfikują przebieg HF, ich działanie jest niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2 oraz niektóre badania udowodniły ich wpływ na zahamowanie rozwoju cukrzycy u osób z występującym stanem przedcukrzycowym. Emapagliflozyna stała się największym odkryciem, ze względu na jej zastosowanie w leczeniu niewydolności serca niezależnie od frakcji wyrzutowej lewej komory. Flozyny są lekami, które już stały się przełomem w leczeniu cukrzycy, więc być może w najbliższych latach staną się największą rewolucją w leczeniu niewydolności serca.

Referencje

- [1] Groenewegen, A.; Rutten, F.H.; Mosterd, A.; Hoes, A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2020, 22, 1342–1356.
- [2] Wasywich, C.A.; Gamble, G.D.; Whalley, G.A.; Doughty, R.N. Understanding changing patterns of survival and hospitalization for heart failure over two decades in New Zealand: Utility of ‘days alive and out of hospital’ from epidemiological data. *Eur. J. Heart Fail.* 2010, 12, 462–468.
- [3] Ponikowski, P.; Anker, S.D.; AlHabib, K.F.; Cowie, M.R.; Force, T.L.; Hu, S.; Jaarsma, T.; Krum, H.; Rastogi, V.; Rohde, L.E.; et al. Heart failure: Preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014, 1, 4–25.

- [4] Lloyd-Jones, D.M.; Larson, M.G.; Leip, E.P.; Beiser, A.; D'Agostino, R.B.; Kannel, W.B.; Murabito, J.M.; Vasan, R.S.; Benjamin, E.J.; Levy, D. Framingham Heart Study. Lifetime risk Groenewegen for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002, 106, 3068–3072.
- [5] Komorowska, A.; Lelonek, M. Heart failure with preserved ejection fraction: The challenge for modern cardiology. *Folia Cardiol.* 2020, 15, 407–412.
- [6] Stewart, S.; Jenkins, A.; Buchan, S.; McGuire, A.; Capewell, S.; McMurray, J.J. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur. J. Heart Fail.* 2002, 4, 361–371.
- [7] McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. ESC Scientific Document Group. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021, 42, 3599–3726.
- [8] Nashawi, M.; Sheikh, O.; Battisha, A.; Mir, M.; Chilton, R. Beyond the myocardium? SGLT2 inhibitors target peripheral components of reduced oxygen flux in the diabetic patient with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail. Rev.* 2020, 1–16.
- [9] Bui A, Horwich T, Fonarow G. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(3):30–41.
- [10] Burns D.K., Kumar V.: „Serce”. Robbins Patologia. Elsevier Urban & Partner. Wrocław 2014: 372-380,404-407.
- [11] Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):147.
- [12] Siracuse J, Chaikof E. The pathogenesis of diabetic atherosclerosis. *Diabetes and Peripheral Vascular Disease: Diagnosis and Management* 2012;158(5): 13–26.

- [13] Fletcher L, Thomas D. Heart failure: understanding the pathophysiology and management. *J Am Acad Nurse Pract* 2001;13(6):249–57.
- [14] Lennie T, Moser D, Biddle M, et al. Nutrition intervention to decrease symptoms in patients with advanced heart failure. *Res Nurs Health* 2013;36(1):120–45.
- [15] Rosiak M, Postuła M. Niewydolność serca – definicja, etiologia i epidemiologia, *Kardiologia na co Dzień*, 2008, 3: 67- 68, 70.
- [16] Wilczko J. Niewydolność serca w świetle wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2012. *Kardiologia w praktyce*, 2012, Vol. 6, 1(21): 39- 40.
- [17] Goodlin SJ. Palliative care in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(5):386–96.
- [18] Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294(13):1625–33.
- [19] Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289(2):194–202.
- [20] Campbell P, Drazner MH, Kato M, et al. Mismatch of right- and left-sided filling pressures in chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17(7):561–8.
- [21] Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(8):574–81.
- [22] Ciampi Q, Villari B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:34.
- [23] Khan SG, Klettas D, Kapetanakis S, et al. Clinical utility of speckle-tracking echocardiography in cardiac resynchronisation therapy. *Echo Res Pract* 2016;3(1):R1–11.
- [24] Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(20):2148–59.

- [25] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161–7.
- [26] Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTER- MACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(6):535–41.
- [27] Szczeklik A., Gajewski P., Interna Szczeklika. Mały podręcznik 2020/2021, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
- [28] Dąbrowski P, Szwed H. Niewydolność serca – farmakoterapia i wskazania do wszczęcia CRT/ICD. *Medycyna po Dyplomie*, 2012, 10:24-26.
- [29] Konieczny G, Posadzy-Mańczyńska A, Tykarski A- Działania niepożądane inhibitorów konwertazy angiotensyny, *Choroby Serca i Naczyń* 2006, tom 3, nr 3, 140–148
- [30] Dąbek J, Bałys M, Jakubowski D. Farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca i chorób współistniejących. *Lekarz*, 2011:8-9.
- [31] Kapłon – Cieślicka A. Farmakoterapia niewydolności serca. *Kardiologia na Co Dzień*, 2008, 3:86- 87.
- [32] Kłosińska M, Kasprzak J.D. Życie z niewydolnością serca. *Poradnik dla pacjentów*. Kreo Warszawa, 2013: 4-8, 14-18, 26, 28.
- [33] Gułaj M, Galar B, Charkiewicz M. Jak nowocześnie leczyć pacjenta z niewydolnością serca? *Aspekty kardiodiabetologiczne, Terapia*, 2009,4:41, 45.
- [34] B Biegus J, Zymlński R, Banasiak W. Jak unikać najczęstszych błędów w leczeniu niewydolności serca?. *Medycyna po Dyplomie*, 2012, 21,7-8:50- 51.
- [35] American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycaemic treatment. *Standards of medical care in diabetes — 2017*. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1): S64–S74.
- [36] Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(3): 208–219

- [37] Olszewski J.,Kozon K.,Patyra A. Flozins in heart failure – a new reimbursement indication, 2022, 1(1): 19-25.
- [38] Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation*. 2019; 139(11): 1384–1395
- [39] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1413–1424, doi: 10.1056/NEJMoa2022190, indexed in Pubmed: 32865377.
- [40] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation*. 2021; 143(4): 326–336,
- [41] Ferreira JP, Anker SD, Butler J, et al. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail*. 2021
- [42] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16): 1451–1461
- [43] Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, et al. Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24(2): 245–248,
- [44] Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved trial. *Circulation*. 2021; 144(16): 1284–1294
- [45] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 1995–2008,
- [46] Yeoh SuE, Dewan P, Jhund PS, et al. DAPA-HF Investigators and Committees. Patient characteristics, clinical outcomes, and effect of dapagliflozin in relation to duration of heart failure: is it ever too late to start a new therapy? *Circ Heart Fail*. 2020; 13(12)

- [47] Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J*. 2020; 41(36): 3402–3418
- [48] <https://www.mp.pl/interna/table/B16.2.19-1>.

LECZENIE PRZYCZYNOWE MUKOWISCYDOZY- KAFTRIO

Vanessa Gąsiorowska, Karolina Grodkowska, Oskar Fogiel,
Marcin Jezierzański, Konrad Gigoń, Michał Tutaj¹

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

Abstrakt : Mukowiscydoza (ang. Cystic fibrosis-CF) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Przyczyną jest mutacja w genie kodującym białko CFTR (ang.cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Dysfunkcja kanału CFTR prowadzi do zmniejszenia zawartości wody w wydzielinie gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Powstający gęsty i lepki śluz powoduje upośledzenie oczyszczania dróg oddechowych, przewlekły stan zapalny i skłonność do częstych zakażeń. Objawy ze strony układu pokarmowego głównie dotyczą niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą leczoną głównie objawowo. Odkrycie modulatorów CFTR było punktem zwrotnym w leczeniu mukowiscydozy, ponieważ leki te wpływają na przyczynę choroby. W zależności od sposobu działania możemy je podzielić na: korektory, wzmacniacze, potencjatory i stabilizatory. Wpływają one na formowanie białek i działanie kanału CFTR. Obecnie znanych jest ponad 2000 mutacji genu CFTR, które odpowiadają za mukowiscydozę. Najczęstszą z nich jest F508del, która występuje w około 80% zmutowanych alleli. Od dnia 21 sierpnia 2020 roku w Unii Europejskiej dopuszczony do obrotu został preparat leczniczy o nazwie Kaftrio dla pacjentów powyżej 12 roku życia z co najmniej jedną mutacją F508del w genie CFTR. Badania wykazały jego skuteczność i bezpieczeństwo, co daje nadzieje na wydłużenie i poprawienie jakości życia osób chorujących na mukowiscydozę.

Słowa kluczowe: mukowiscydoza, modulatory CFTR, kaftrio, iwakafator

Abstract: Cystic fibrosis (CF) is a genetically determined disease with an autosomal recessive type of inheritance. It is caused by a mutation in the gene encoding the CFTR protein (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Dysfunction of the CFTR channel leads to a decrease in the water content in the secretions of the exocrine glands. The resulting thick and sticky mucus causes impaired airway clearance, chronic inflammation and a tendency to frequent infections. Gastrointestinal symptoms mainly relate to exocrine pancreatic insufficiency. Cystic fibrosis is a chronic disease treated mainly symptomatically. The discovery of CFTR modulators was a turning point in the treatment of cystic fibrosis because these drugs affect the cause of the disease. Depending on the way they work, we can divide them into: equalizers,

amplifiers, potentiators and stabilizers. They affect the formation of proteins and the function of the CFTR channel. Currently, more than 2,000 mutations in the CFTR gene are known to cause cystic fibrosis. The most common of these is F508del, which is found in about 80% of mutated alleles. On August 21, 2020, a medicinal preparation called Kafrio was authorized in the European Union for patients over 12 years of age with at least one F508del mutation in the CFTR gene. Studies have shown its effectiveness and safety, which gives hope for extending and improving the quality of life of people suffering from cystic fibrosis.

Keywords: cystic fibrosis, CFTR modulators, kafrio, ivacaftor

1. Wprowadzenie

Mukowiscydoza (CF) jest jedną z najczęstszych chorób genetycznych skracających życie, charakteryzuje się objawami płucnymi, zwłaszcza przewlekłą i postępującą obturacją płuc, zapaleniem zatok, zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki, prowadzącą do niedożywienia i cukrzycą związaną z mukowiscydozą (CFRD). Wcześniejsza diagnoza dzięki wprowadzeniu badań przesiewowych noworodków, ulepszone terapie optymalizujące wydolność płuc i poprawiające stan odżywienia, a także agresywne leczenie przewlekłych infekcji dróg oddechowych doprowadziły do znacznej poprawy przeżycia ^[1]. Istnieje obecnie około 70 000-90 000 przypadków na całym świecie ^[2]. Mukowiscydoza występuje najczęściej u ludzi rasy białej z krajów europejskich (1: 2500 żywych urodzeń). W innych częściach świata jest znacznie rzadsza, w Ameryce Łacińskiej i Południowej średnią częstość występowania szacuje się na 1: 8000-1: 10 000 żywych urodzeń. W populacjach azjatyckich częstość występowania waha się od 1:2560 w Jordanii do 1: 350 000 w Japonii ^[3].

2. Patogeneza

Mukowiscydoza jest autosomalną recesywną chorobą obejmującą komórki produkujące śluz i pot, wpływająca na wiele narządów ^[4]. Przyczyną choroby jest mutacja genu zlokalizowanego na chromosomie 7q31.2, który koduje białko CFTR tworzące kanał chlorkowy w błonie komórkowej ^[5]. CFTR jest białkiem błonowym o masie 170 kD, utworzonym przez 1480 reszt aminokwasowych. CFTR składa się z dwóch domen transbłonowych (TMD), dwóch jednostek wewnątrzkomórkowych zwanych domenami wiążącymi nukleotydy (NBD) oraz domeny regulatorowej (R). TMD1 i TMD2

wspólnie tworzą por kanału przez błonę. Zmiany konformacyjne TMD i otwarcie kanału są indukowane przez wiązanie trójfosforanu adenozy (ATP) do NBD1 i NBD2. Otwarcie kanału umożliwia chlorkom wędrówkę przez błonę. Dysocjacja ATP od domen NBD prowadzi do zamknięcia kanału i powrotu do stanu podstawowego. Aktywność CFTR jest regulowana głównie przez cAMP-zależną kinazę białkową A i szlak kinazy tyrozynowej. Pod wpływem zależnej od cAMP kinazy białkowej następuje fosforylacja seryn domeny regulatorowej, co umożliwia przyłączenie, a następnie hydrolizę ATP przez NBD [6].

Białko CFTR ulega ekspresji na wysokim poziomie w błonie szczytowej komórek nabłonkowych: trzustki, gruczołów ślinowych i potowych, jelit, układu rozrodczego i oddechowego. CFTR odpowiada także za regulowanie aktywności innych kanałów jonowych. Hamuje aktywność nabłonkowego kanału sodowego ENaC (epithelial Na channel) odpowiadającego za resorpcję Na^+ do wnętrza komórki. CFTR reguluje także aktywność kanału potasowego ROMK (renal outer medulla K-channel) i chlorkowego ORCC (outwardly rectifying chloride channel), wpływa na wewnątrzkomórkowe pH, wydzielanie śluzu i przepuszczalność błony komórkowej dla wody.

W warunkach fizjologicznych w drogach oddechowych aktywacja CFTR powoduje wydzielenie jonu chlorkowego z komórki do przestrzeni pozakomórkowej. Towarzyszy temu bierny przepływ sodu i wody. W trzustce odpowiada za wydzielanie Na^+ , HCO_3^- i wody, a w gruczołach potowych – za reabsorpcję Cl^- (i wtórnie Na^+).

Defekt kanału CFTR zaburza równowagę jonową, wydzielanie Cl^- jest nieprawidłowe, podczas gdy absorpcja Na^+ wzrasta powodując wtórny osmotyczny napływ wody. Powoduje to odwodnienie śluzu. Powstający gęsty i lepki śluz prowadzi do zaburzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowych i pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żółciowy, jelita). Nieprawidłowy kanał CFTR w gruczołach potowych uniemożliwia reabsorpcję Cl^- , co powoduje podwyższone stężenie Cl^- w pocie. Brak wydzielania HCO_3^- powoduje obniżenie pH na powierzchni błony śluzowej, co hamuje aktywność białek przeciwdrobnoustrojowych i zwiększa ryzyko infekcji [7-10].

3. Objawy

3.1. Objawy ze strony układu oddechowego

Zalegający w płucach gęsty i lepki śluz, upośledza klirens śluzówkowo-rzęskowy co powoduje powstanie przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia florą patogenną. Skutkuje to postępującą niedrożność dróg oddechowych i rozwojem rozstrzenia oskrzeli, które jest nieprawidłowym trwałym powiększeniem oskrzeli. Przewlekły proces zapalny ostatecznie prowadzi do zwłóknienia płuc. Zmianom anatomicznym w płucach towarzyszą nieprawidłowości w badaniach czynnościowych. Początkowo przeważają zaburzenia wentylacji o typie obturacyjnym, następnie dochodzi do zaburzeń restrykcyjnych. Wraz z progresją choroby następuje obniżenie FEV1 (i wskaźnika Tiffeneau) oraz przepływów. Rośnie opór dróg oddechowych. Pierwszym objawem mukowiscydozy ze strony układu oddechowego jest zazwyczaj przewlekły kaszel nasilający się nad ranem i po wysiłku. W przebiegu mukowiscydozy dochodzi również do przewlekłego zapalenia zatok i powstawania polipów. Może to prowadzić do niedrożności, zaniku powonienia i destrukcji ścian kostnych zatok ^[11].

We wczesnym okresie życia zapoczątkowane zostaje błędne koło przewlekłych infekcji bakteryjnych i zapalenia płuc, które ostatecznie prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia płuc, co jest przyczyną ponad 95% zgonów w populacji chorych na CF ^[12].

3.2. Objawy ze strony układu pokarmowego

Typowe objawy żołądkowo- jelitowe mogą obejmować niedożywienie, słaby wzrost, biegunki tłuszczowe, niedrożność jelit, przewlekłe zaparcia, wypadanie odbytnicy i choroby wątroby- wtórna marskość żółciowa wątroby z powodu niedrożności kanalików żółciowych. Zajęcie trzustki obejmuje niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki i wewnątrzwydzielniczą.

Zagęszczona wydzielina powoduje blokowanie przewodów wyprowadzających gruczołów i niszczenie mięszu trzustki. Powoduje to zmniejszenie ilości enzymów docierających do dwunastnicy, co utrudnia trawienie i wchłanianie tłuszczów i białek. Konsekwencją jest niedożywienie, tłuszczowe stolce oraz niedobór witamin. Główną przyczyną niewydolności wewnątrzwydzielniczej jest zwłóknienie trzustki, powodujące destrukcję wysp Langerhansa

i utrudnione uwalnianie insuliny. Prowadzi to do rozwoju cukrzycy związanej z mukowiscydozą [13,14].

3.3. Inne objawy

W przebiegu mukowiscydozy mogą także pojawić się zmiany w męskim układzie rozrodczym. Dochodzi wówczas do zaczopowania kanalików nasennych, braku wydalania spermy i niepłodności. U kobiet zajście w ciążę jest utrudnione z powodu gorszego ogólnego stanu zdrowia i wzmożonej lepkości śluzu szyjkowego i jajowodów, utrudniającego pasaż gamet [15].

3.4. Objawy zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej

Zaostrzenie zmian oskrzelowo-płucnych (pulmonary exacerbation – PEX) jest poważnym zdarzeniem w przebiegu CF i wymaga szybkiego rozpoczęcia właściwego leczenia. U ok. 30% pacjentów prowadzi do nieodwracalnego obniżenia wskaźników spirometrycznych, a wielokrotne PEX jest związane z przyspieszeniem pogorszenia czynności płuc [16].

Kryteria rozpoznania zaostrzenia choroby oskrzelowo- płucnej:

- nasilenie kaszlu (szczególnie pojawienie się lub nasilenie wilgotnego kaszlu),
- zmiana typu płwociny (ilość, gęstość, barwa),
- krwioplucie,
- duszność lub jej nasilenie,
- ból lub ucisk w klatce piersiowej,
- złe samopoczucie, zmęczenie, znużenie,
- temperatura ciała > 38°C,
- utrata apetytu lub ubytek masy ciała,
- bolesność, ucisk w okolicy zatok przynosowych,
- zmniejszenie natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1) lub natężonej pojemności życiowej (FVC) o co najmniej 10% względem ostatniego pomiaru,
- wystąpienie nowych patologicznych zmian osłuchowych nad polami płucnymi (np. świsty, trzeszczenia),
- brak dodatkowych zmian osłuchowych nie wyklucza zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych,
- nowe zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej [17,18].

4. Kryteria rozpoznania

Podejrzanie na podstawie objawów klinicznych lub stwierdzenia mukowiscydozy u rodzeństwa.

Potwierdzenie na podstawie ≥ 1 z następujących:

1. stężenie jonu chlorkowego w pocie ≥ 60 mmol/l w 2 pomiarach wykonanych w różnych dniach. U osób ze stężeniem 30–60 mmol/l wskazane jest badanie genetyczne, a u pacjentów ze stężeniem < 30 mmol/l dalsza diagnostyka tylko w razie typowych objawów,
2. wykazanie znanych, prowadzących do choroby mutacji obu alleli genu CFTR,
3. nieprawidłowy wynik pomiaru przeznabłonkowej różnicy potencjałów w błonie śluzowej nosa (badanie niewykonywane w Polsce).

5. Diagnostyka

Badania genetyczne zalecane są u chorych w celu identyfikacji mutacji genu CFTR oraz mają podstawowe znaczenie w przypadku gdy wynik testu potowego jest nie diagnostyczny^[19].

Genotypowe kryteria diagnozy obejmują identyfikację dwóch mutacji wywołujących chorobę na homologicznych chromosomach. Mutacje CFTR powinny spełniać, co najmniej jeden z następujących warunków: 1. zmiana sekwencji CFTR powodująca zmianę struktury i (lub) funkcji białek, 2. wprowadzenie kodonu stop powodującego zakończenie procesu syntezy białka i powstanie mutacji nonsensownej 3. alternatywny splicing intronów, 4. stworzenie nowej sekwencji aminokwasów, która nie występuje normalnie w genach CFTR grupy etnicznej osoby dotkniętej chorobą^[20,21].

6. Leczenie objawowe

Mukowiscydoza jest chorobą złożoną, wieloukładową. Diagnostyka, leczenie powikłań oraz schorzeń towarzyszących wymaga zaangażowania szerokiego grona specjalistów. W ostatnich latach obserwuje się znaczącą poprawę czasu przeżycia pacjentów z mukowiscydozą co jest wynikiem coraz skuteczniejszego leczenia. Zgodnie z najnowszymi standardami ECSF (European Cystic Fibrosis Society) chorzy na mukowiscydozę powinni pozostawać pod opieką zespołu wielodyscyplinarnego w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu tej choroby. Taka opieka zapewnia lepsze wyniki leczenia i pozwala na

poprawę stanu klinicznego i funkcji płuc w porównaniu z pacjentami, którzy nie są nią objęci ^[22].

W ostatnich latach dąży się do indywidualizacji leczenia, aby zapobiegać progresji choroby. Postępowanie z pacjentem powinno obejmować:

- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej,
- leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki,
- leczenie zmian zlokalizowanych w zatokach przynosowych,
- leczenie chorób towarzyszących oraz powikłań.

Obowiązujące strategie postępowania z pacjentami mają na celu wydłużenie czasu przeżycia oraz poprawę jakości życia. Obejmują one wczesne rozpoznanie, intensywne wsparcie żywieniowe, poprawę klirensu śluzowo-rzęskowego i ewakuację wydzieliny, wczesne rozpoczęcie terapii przeciwzapalnej i przeciwbakteryjnej, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, wczesne rozpoznanie i leczenie powikłań oraz postępowanie zapobiegające zakażeniom krzyżowym ^[23].

6.1. Leczenie objawów ze strony układu oddechowego

Opiera się na fizjoterapii, antybiotykoterapii, lekach przeciwzapalnych i lekach mukolitycznych. Fizjoterapia zapobiega zaleganiu wydzieliny w drogach oddechowych. Lekami pierwszego rzutu są leki mukolityczne, które upłynniają wydzielinę w górnych drogach oddechowych i zmniejszają lepkość śluzu. Leki rozszerzające oskrzela, najczęściej beta2-mimetyki stosowane są doraźnie aby zapobiec skurczowi oskrzeli, np. przed wysiłkiem fizycznym. Do leków przeciwzapalnych zalecanych w mukowiscydozie należą: makrolidy (azytromycyna), glikokortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Leczenie zaostrzeń choroby oskrzelowo-płucnej opiera się głównie na antybiotykoterapii doustnej lub dożylniej w zależności od stanu pacjenta. Przed podaniem antybiotyku powinien zostać wykonany posiew wydzieliny z dróg oddechowych ^[24,25].

6.2. Leczenie objawów ze strony układu pokarmowego

Odpowiednie żywienie pacjenta ma na celu utrzymanie odpowiedniego stanu odżywienia, który zmniejsza progresję choroby. W przypadku pacjentów z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą stosuje się suplementację

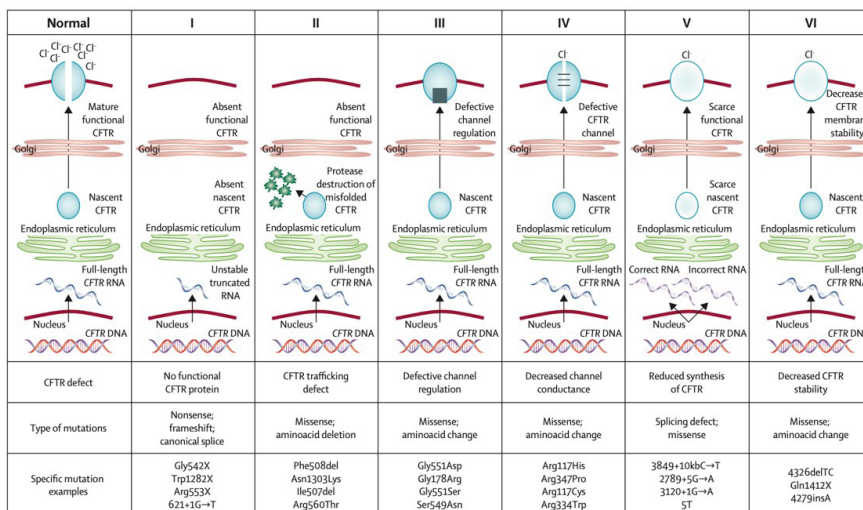
enzymów trzustkowych. Zalecana jest także suplementacja witamin zwłaszcza rozpuszczalnych w tłuszczach ^[26].

7. Leczenie przyczynowe

Lekami przyczynowymi w mukowiscydozie nazywamy preparaty lecznicze, których substancje czynne wpływają na przyczynę tej choroby, a nie tylko objawy. Przyczyną mukowiscydozy jest nieprawidłowe działanie kanałów chlorkowych w wyniku problemów z formowaniem i działaniem białek CFTR. Obecnie znanych jest 2103 wariantów mutacji genu CFTR, z czego 442 mutacji ma udokumentowane konsekwencje kliniczne ^[27]. Najczęstsza mutacją jest delecja fenyloalaniny w pozycji 508 (F508del w NBD1) występuje u ~80% osób z CF na świecie ^[28].

Mutacje wywołujące mukowiscydozę zostały podzielone na 6 klas. Przyjmuje się, że mutacje klasy I II i III prowadzą do klasycznego fenotypu CF z niewydolnością trzustki i niefunkcjonalnym CFTR (tzw. mutacje ciężkie), podczas gdy mutacje IV V i VI wytwarzają częściowo funkcjonalną CFTR i są związane z łagodniejszą postacią choroby (tzw. mutacje lekkie) ^[29].

1. klasa I mutacje tej klasy powodują powstanie przedwcześnie kodonu STOP (mutacje nonsensowne), kończąc translację zbyt szybko. Powstałe białko jest za krótkie, a przez to niefunkcjonalne. Zmniejsza się też ilość matrycy mRNA poprzez jej degradację w skutek PTC (premature termination codon),
2. klasa II to mutacje, które zaburzają proces dojrzewania białka co skutkuje jego nieprawidłową budową i funkcją,
3. klasa III to mutacje powodujące zaburzenia w regulacji kanału chlorkowego, który nie otwiera się prawidłowo,
4. klasa IV to mutacje powodujące dysfunkcję przewodnictwa kanału chlorkowego przez co zmniejszony jest przepływ jonów Cl,
5. klasa V to mutacje powodujące zaburzenia transkrypcji mRNA w wyniku czego powstaje mniejsza ilość prawidłowego białka,
6. klasa VI mutacje prowadzące do wytworzenia niestabilnego białka, które ulega przedwczesnemu rozkładowi w lizosomach ^[30].



Rycina 1. Rycina przedstawia klasy mutacji w genie CFTR [opracowanie własne], [5]

Zrozumienie patofizjologii kanału CFTR i odkrycie mutacji wywołujących mukowiscydozę było kluczowe do wynalezienia terapii ukierunkowanej na przyczynę choroby. Modulatory CFTR to wyspecjalizowane typy małych cząsteczek. Leki te są zaprojektowane tak, aby korygować specyficzne defekty wynikające z mutacji w genie CFTR. W zależności od docelowego efektu, mają one różne sposoby działania [31].

Korektory wpływają na strukturę przestrzenną białka CFTR, usprawniają jego transport wewnątrz komórki i zwiększają jego liczbę w błonie komórkowej.

Potencjatory mają na celu zwiększenie transportu jonów przez białka CFTR, które są obecne w błonie komórkowej, ale nie są funkcjonalne. Można to osiągnąć poprzez interakcję z CFTR w celu przedłużenia stanu otwarcia kanału.

Wzmacniacze stymulują ekspresję białka poprzez poprawę stabilności mRNA i wspomaganie transkrypcji lub translacji CFTR.

Stabilizatory przywracają stabilność białek wytwarzanych w klasie VI i zmniejszają endocytozę w błonie komórkowej, co skutkuje większą ilością kanałów CFTR na powierzchni [32].

7.1. Kaftrio (iwakaftor, tezakaftor, eleksakaftor)

Produkt leczniczy Kaftrio jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR lub heterozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR z minimalną wartością funkcji (MF). Lek Kaftrio otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 21 sierpnia 2020 r. Od 1 marca 2022 roku lek ten jest refundowany w Polsce.

Eleksakaftor i tezakaftor to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka F508del-CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. Iwakaftor zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania), który tworzy białko CFTR na powierzchni komórki.

Wynikiem skojarzonego działania eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR. W odniesieniu do wariantu MF-CFTR (mutacja warunkująca minimalną funkcję genu CFTR) nie jest jasne, czy i do jakiego stopnia skojarzenie eleksakaftoru, tezakaftoru i iwakaftoru również zwiększa poziom zmutowanego wariantu MF-CFTR na powierzchni komórki i zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania).

Skuteczność leku wykazano w badaniu klinicznym III fazy. Badanie 445-102 było trwającym 24 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z mutacją F508del w jednym allelu oraz mutacją MF w drugim allelu. W badaniu tym wzięło udział 403 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, zostali poddani randomizacji i otrzymali placebo lub produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA. W czasie badań przesiewowych wartość ppFEV1 u pacjentów wynosiła 40–90%. Średnia wartość ppFEV1 na początku badania wynosiła 61,4% (zakres: od 32,3% do 97,1%). Pierwszorzędnym punktem końcowym była średnia bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 w 4 tygodniu badania. Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego w porównaniu do placebo spowodowało statystycznie istotną poprawę wartości

ppFEV1 o 14,3 punktu procentowego. Poprawę obserwowano niezależnie od wieku, początkowej wartości ppFEV1, płci oraz regionu geograficznego. W badaniu tym oceniano także wpływ leczenia na: liczbę zaostrzeń objawów ze strony płuc, zmianę stężenia jonów chlorkowych w pocie, zmianę wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R oraz zmianę wartości BMI.

Leczenie z zastosowaniem IVA+TEZ+ELX spowodowało obniżenie rocznego wskaźnika zaostrzeń płucnych o 63% w porównaniu z placebo.

Stężenie chlorku potu uległo znacznej poprawie w 24. tygodniu, przy średniej różnicy w leczeniu wynoszącej -41,8 mmol na liter w stosunku do placebo. Średnie stężenie chlorku potu w grupie pacjentów otrzymujących lek w 24. tygodniu wynosiło 57,9 mmol na liter, w porównaniu z 102,4 mmol na liter w grupie placebo.

Wynik CFQ-R uległ znacznej poprawie w 24. tygodniu w grupie IVA+TEZ+ELX, ze średnią różnicą w leczeniu wynoszącą 20,2 punktu w stosunku do placebo. BMI również uległo istotnej poprawie w 24. tygodniu, przy średniej różnicy w leczeniu wynoszącej 1,04 punktu w stosunku do placebo. Wszystkie dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności wykazały poprawę.

Badanie przeprowadzono w 115 ośrodkach w 13 krajach od czerwca 2018 r. do kwietnia 2019 r. W sumie 405 pacjentów przeszło randomizację, a 403 otrzymało co najmniej jedną dawkę schematu próbnego (200 w grupie IVA+TEZ+ELX i 203 w grupie placebo). Wszystkich 400 pacjentów, którzy ukończyli okres interwencji, zostało włączonych do otwartego badania przedłużającego.

Tabela 1. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, [opracowanie własne], ^[33-37].

Analiza	Statystyka	Placebo (N=203)	Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA (N = 200)
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 od początku badania do tygodnia 4. (punkty procentowe)	Różnica między terapiami (95%CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) p <0,0001 13,5 (0,6)

Drugorzędowe punkty końcowe			
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV1 od początku badania do tygodnia 24. łącznie	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $p < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc od początku badania do tygodnia 24. łącznie	Liczba zdarzeń (odsetek zdarzeń rocznie) Częstość względna (95% CI) Wartość p	113 (0,98) nd. nd.	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $p < 0,0001$
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. łącznie (mmol/l)	Różnica między terapiami (95% CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) $p < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do tygodnia 24. łącznie	Różnica między terapiami (95%CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) $p < 0,0001$ 17,5 (1,0)
Bezwzględna zmiana wartości BMI od początku badania do tygodnia 24. (kg/m ²)	Różnica między terapiami (95%CI) Wartość p Wartość zmiany w obrębie grupy (SE)	nd. nd. 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) $p < 0,0001$ 1,13 (0,07)

FEV1 — procentowa wartość należna nateżonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. percent predicted forced expiratory volume in 1 second); CI — przedział ufności (ang. confidence interval); SD — odchylenie standardowe (ang. standard deviation); SE — błąd standardowy (ang. standard error); nd. — nie dotyczy; CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. Cystic Fibrosis Questionnaire Revised); BMI — wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)

Działania niepożądane

Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym wyniósł 93,1% w grupie IVA+TEZ+ELX i 96,0% w grupie placebo; z wyłączeniem zdarzeń niepożądanych związanych z zaostrzeniem płuc, odsetek ten wyniósł 92,6% w grupie IVA+TEZ+ELX i 93,0% w grupie placebo. Działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów w każdej z grup badawczych były zgodne z powszechnymi objawami i powikłaniami mukowiscydozy. U większości pacjentów w grupie zdarzenia niepożądane

miały łagodne (33,2%) lub umiarkowane (50,5%) nasilenie. Duża większość zdarzeń niepożądanych ustąpiła w trakcie badania.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 28 pacjentów (13,9%) w grupie IVA+TEZ+ELX i 42 pacjentów (20,9%) w grupie placebo; wyłączając poważne zdarzenia niepożądane związane z zaostrzeniem choroby płuc, poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 20 pacjentów (9,9%) w grupie IVA+TEZ+ELX i 16 pacjentów (8,0%) w grupie placebo. W żadnej z grup badawczych nie było zgonów. Dwóch pacjentów (1,0%) w grupie IVA+TEZ+ELX przerwało schemat badania z powodu zdarzeń niepożądanych: wysypki u 1 pacjenta i nadciśnienia wrotnego u pacjenta z istniejącą wcześniej marskością wątroby.

Żaden pacjent w grupie placebo nie przerwał schematu badania z powodu zdarzenia niepożądanego.

Tabela 2. Najczęstsze działania niepożądane, [opracowanie własne], [35].

Działanie niepożądane	Produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA	Placebo
Infekcyjne zaostrzenie choroby płuc	44(21,8)	95(47,3)
Zwiększona ilość płwociny	40(19,8)	39(19,)
Ból głowy	35(17,3)	30(14,9)
Kaszel	34(16,8)	77(38,3)
Biegunka	26(12,9)	14(7,0)
Infekcja górnych dróg oddechowych	24(11,9)	22(10,9)
Zapalenie zatok	22(10,9)	26(12,9)
Ból gardła	20(9,9)	25(12,4)
Krwioplucie	11(5,4)	28(13,9)
Zmęczenie	9(4,5)	20(10,0)

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancje czynne i pomocnicze. Całkowita biodostępność po podaniu doustnym wynosi 80%. Lek jest metabolizowany przez CYP3A4/5 i wydalany z kałem. Parametry farmakokinetyczne są podobne u kobiet i mężczyzn, także rasa nie ma klinicznie istotnego wpływu [33-37].

7.2. Skuteczność potrójnej terapii

Skuteczność terapii trójskładnikowej w porównaniu do monoterapii iwakafctorem lub połączenia iwakafctoru z tezakafctorem oceniono w badaniu III fazy, z podwójnie ślełą próbą, randomizowanym.

We wstępnej fazie trwającej 4 tygodnie pacjentom podawano iwakafctore lub iwakafctore z tezakafctorem. Po wstępnej fazie próby klinicznej 132 pacjentów otrzymało eleksakafctore, tezakafctore i iwakafctore, a 126 włączono do grupy kontrolnej. IVA+TEZ+ELX spowodował, wzrost ppFEV1 o 3,7 punktu procentowego (95% przedział ufności [CI], 2,8 do 4,6) w stosunku do wartości wyjściowej i o 3,5 punktu procentowego (95% CI, 2,2 do 4,7) względem grupy kontrolnej. Stężenie chlorku w pocie, było niższe o 22,3 mmol na litr (95% CI, 20,2 do 24,5) względem wartości wyjściowej i niższe o 23,1 mmol na litr (95% CI, 20,1 do 26,1) względem grupy kontrolnej ($P < 0,001$ dla wszystkich porównań). Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised w domenie oddechowej (zakres, od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia) w przypadku stosowania IVA+TEZ+ELX wynosiła 10,3 punktu (95% CI, 8,0 do 12,7), a w przypadku grupy kontrolnej wynosiła 1,6 punktu (95% CI, -0,8 do 4,1). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach; zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u jednego pacjenta (podwyższony poziom aminotransferaz) w grupie IVA+TEZ+ELX i u dwóch pacjentów (łęk lub depresja i zaostrzenie płucne) w grupie kontrolnej [38].

8. Podsumowanie

Mukowiscydoza jest chorobą przewlekłą o postępującym charakterze, dotychczas dostępne było jedynie leczenie objawowe. Odkrycie nowych leków- modulatorów CFTR, do których należy Kaftrio zrewolucjonizowało leczenie mukowiscydozy. Opisane badanie potwierdza skuteczność terapii lekiem Kaftrio u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy byli heterozygotami pod względem mutacji Phe508del CFTR i mutacji minimalnej funkcji. Kaftrio poprawia czynność płuc, zmniejsza stężenie jonów chlorkowych w pocie, korzystnie wpływa na stan odżywienia oraz poprawia jakość życia pacjentów z mukowiscydozą. Badanie wykazuje także, że Kaftrio jest ogólnie bezpiecznym lekiem i ma akceptowalny profil działań niepożądanych. U większości pacjentów działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania wystąpiły u 1% pacjentów w grupie pacjentów przyjmujących lek. Wykazano także większą skuteczność stosowania terapii trójskładnikowej (eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor) w porównaniu do poprzednich modulatorów CFTR.

Referencje

- [1] ANDERSEN DH. CELIAC SYNDROME. *Am J Dis Child*. 1946;72(1):62. doi:10.1001/archpedi.1946.02020300069004
- [2] Guo, J., Garratt, A., & Hill, A. (2022). Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. In *Journal of Cystic Fibrosis* (Vol. 21, Issue 3, pp. 456–462). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>
- [3] Scotet, V., L'Hostis, C., & Férec, C. (2020). The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. In *Genes* (Vol. 11, Issue 6, p. 589). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/genes11060589>
- [4] Reis FJC, Damaceno N. Cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74(7):76-94. doi:10.2223/jped.489
- [5] Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1(2):158-163. doi:10.1016/s2213-2600(12)70057-7
- [6] Muallem, D., & Vergani, P. (2008). ATP hydrolysis-driven gating in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. In *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* (Vol. 364, Issue 1514, pp. 247–255). The Royal Society. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0191>
- [7] Pezzulo, A. A., Tang, X. X., Hoegger, M. J., Abou Alaiwa, M. H., Ramachandran, S., Moninger, T. O., Karp, P. H., Wohlford-Lenane, C. L., Haagsman, H. P., van Eijk, M., Bánfi, B., Horwill, A. R., Stoltz, D. A., McCray, P. B., Welsh, M. J., & Zabner, J. (2012). Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. In *Nature* (Vol. 487, Issue 7405, pp. 109–113). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/nature11130>

- [8] Culhane, S., George, C., Pearo, B., & Spoede, E. (2013). Malnutrition in Cystic Fibrosis. In *Nutrition in Clinical Practice* (Vol. 28, Issue 6, pp. 676–683). Wiley. <https://doi.org/10.1177/0884533613507086>
- [9] Li, L., & Somerset, S. (2014). Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: Challenges for nutrition therapy. In *Digestive and Liver Disease* (Vol. 46, Issue 10, pp. 865–874). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.06.011>
- [10] Henryk Mazurek. Mukowiscydoza. Dostęp 26.02.2023. <https://podyplo mie.pl/wiedza/wielka-interna/1094,mukowiscydoza#Patofizjologia>
- [11] Dyduch, A., & Halkiewicz, F. (2009). Mukowiscydoza. W A. Dyduch (red.), *Pediatrics*. T. 1 (s. 188–196).
- [12] Stoltz, D. A., Meyerholz, D. K., & Welsh, M. J. (2015). Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. In D. L. Longo (Ed.), *New England Journal of Medicine* (Vol. 372, Issue 4, pp. 351–362). Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/nejmra1300109>
- [13] Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(9):853-862. doi:10.1080/17474124.2018.1502663
- [14] Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics*. 1975 Jan;55(1):86-95. PMID: 1110867.
- [15] Boyd JM, Mehta A, Murphy DJ. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. *Human Reproduction*. 2004;19(10):2238-2243. doi:10.1093/humrep/deh405
- [16] Garcia B, Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(06):804-809. doi:10.1055/s-0039-1697639
- [17] Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis Royal Brompton Hospital. Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust. Wyd. 6, 2014; www.rbht.nhs.uk/childrenf.

- [18] Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Batura-Gabryel H, Pierzchała W. ReCOMmendations for management of cystic fibrosis for general PrActitionerS – COMPAS CF. *Lekarz POZ*. 2017;3(5):299-322.
- [19] Henryk Mazurek, Filip Mejza. Mukowiscydoza. *INTERNA-MAŁY PODRĘCZNIK*. Aktualizacja 10.08.2022. Dostęp 26.02.2023. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.9>.
- [20] Paranjape SM, Zeitlin PL. Atypical Cystic Fibrosis and CFTR-Related Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2008;35(3):116-123. doi:10.1007/s12016-008-8083-0
- [21] Paranjape SM, Mogayzel PJ Jr. Cystic Fibrosis. *Pediatrics In Review*. 2014;35(5):194-205. doi:10.1542/pir.35.5.194
- [22] Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:S3-S22. doi:10.1016/j.jcf.2014.03.009
- [23] Smyth, A. R., Bell, S. C., Bojcin, S., Bryon, M., Duff, A., Flume, P., Kashirskaya, N., Munck, A., Ratjen, F., Schwarzenberg, S. J., Sermet-Gaudelus, I., Southern, K. W., Taccetti, G., Ullrich, G., & Wolfe, S. (2014). European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. In *Journal of Cystic Fibrosis* (Vol. 13, pp. S23–S42). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
- [24] Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012;11(6):461-479. doi:10.1016/j.jcf.2012.10.004
- [25] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2005;4(1):7-26. doi:10.1016/j.jcf.2004.12.002
- [26] O’Sullivan, B. P., & Freedman, S. D. (2009). Cystic fibrosis. In *The Lancet* (Vol. 373, Issue 9678, pp. 1891–1904). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60327-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60327-5)
- [27] CFTR2 Database. <https://cftr2.org/>.

- [28] Cutting, G. R. (2014). Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. In *Nature Reviews Genetics* (Vol. 16, Issue 1, pp. 45–56). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/nrg3849>
- [29] Minarowski Ł. MUKOWISCYDOZA – perspektywy medycyny personalizowanej. *Kurier Medyczny*. 2019;(2):24-25.
- [30] Bardin, E., Pastor, A., Semeraro, M., Golec, A., Hayes, K., Chevalier, B., Berhal, F., Prestat, G., Hinzpeter, A., Gravier-Pelletier, C., Pranke, I., & Sermet-Gaudelus, I. (2021). Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 213, p. 113195). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113195>
- [31] Sloane, P. A., & Rowe, S. M. (2010). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein repair as a therapeutic strategy in cystic fibrosis. In *Current Opinion in Pulmonary Medicine* (Vol. 16, Issue 6, pp. 591–597). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e32833f1d00>
- [32] Lopes-Pacheco, M. (2020). CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 10). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01662>
- [33] Balfour-Lynn, I. M., & King, J. A. (2022). CFTR modulator therapies – Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. In *Paediatric Respiratory Reviews* (Vol. 42, pp. 3–8). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.05.002>
- [34] Middleton, P. G., Mall, M. A., Dřevínek, P., Lands, L. C., McKone, E. F., Polineni, D., Ramsey, B. W., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Vermeulen, F., Marigowda, G., McKee, C. M., Moskowitz, S. M., Nair, N., Savage, J., Simard, C., Tian, S., Waltz, D., Xuan, F., ... Jain, R. (2019). Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 381, Issue 19, pp. 1809–1819). Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908639>

- [35] ANEKS I CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO(Kaftrio). Opublikowano online 21.08.2020.Ostatnia aktualizacja 16.01.2023. Dostęp 01.03.2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_pl.pdf
- [36] Kaftrio: EPAR-Medicine overview. Opublikowano online 21.08.2020. Ostatnia aktualizacja 09.11.2022. Dostęp 01.03.2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaftrio-epar-medicine-overview_en.pdf
- [37] Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego(Kaftrio). Opublikowano online 26.08.2021. Dostęp 01.03.2023. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0788.pdf
- [38] Barry, P. J., Mall, M. A., Álvarez, A., Colombo, C., de Winter-de Groot, K. M., Fajac, I., McBennett, K. A., McKone, E. F., Ramsey, B. W., Sutharsan, S., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Ahluwalia, N., Jun, L. S., Moskowitz, S. M., Prieto-Centurion, V., Tian, S., Waltz, D., Xuan, F., ... Polineni, D. (2021). Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del–Gating and –Residual Function Genotypes. W *New England Journal of Medicine* (T. 385, Issue 9, s. 815–825). Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2100665>

CHOROBA KAWASAKI - PATOGENEZA, OBRAZ KLINICZNY, DIAGNOSTYKA ORAZ AKTUALNE I NOWE KIERUNKI LECZENIA

Mateusz Blaut¹, Paulina Książkowska¹, Hanna Porwolik¹,
Marcin Borzęcki¹, Julia Wnuk¹, Grażyna Waśka²

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

Abstrakt: Choroba Kawasaki jest chorobą gorączkową o wieloczynnikowej etiologii, której towarzyszy zapalenie naczyń tętniczych średniego kalibru. Stanowi jedną z najczęstszych przyczyn nabytych chorób serca u dzieci. Dokładna patogeneza nie jest znana - zarówno czynniki genetyczne jak i podłoże infekcyjne mogą odgrywać znaczącą rolę. Choroba występuje najczęściej u pacjentów poniżej 5 roku życia, a regionem o największej częstości jej występowania jest Azja Wschodnia. Leczenie opiera się na podawaniu dożylnych preparatów immunoglobuliny (IVIG) oraz kwasu acetylosalicylowego. Ponadto dokładniejsze poznanie procesu patogenezy choroby pozwala na stworzenie nowych strategii farmakoterapii ze szczególnym uwzględnieniem leczenia biologicznego. Rozdział ten przedstawia oparty na przeglądzie dostępnej literatury opis epidemiologii, patogenezy, objawów wraz z kryteriami diagnostycznymi, różnicowania oraz obecnych i nowych kierunków leczenia w chorobie Kawasaki. Dzięki znajomości obrazu klinicznego choroby, możliwe jest szybsze wdrożenie postępowania leczniczego, co zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych powikłań w postaci tętniaków tętnic wieńcowych czy zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia.

Słowa kluczowe: choroba Kawasaki, zapalenie naczyń, tętniaki tętnic wieńcowych

Abstract: Kawasaki disease is a febrile disease of multifactorial etiology accompanied by inflammation of medium-sized arterial vessels. It is one of the most common causes of acquired heart disease in children. The exact pathogenesis is unknown - both genetic factors and infectious background may play a significant role. The disease is most common in patients under 5 years old, and the region with the highest incidence is East Asia. Treatment is based on the administration of intravenous immunoglobulin (IVIG) and acetylsalicylic acid. In addition,

a more thorough understanding of the pathogenesis of the disease allows the creation of new pharmacotherapy strategies, with particular emphasis on biological treatment. This chapter presents a description of the epidemiology, pathogenesis, symptoms along with diagnostic criteria, differentiation as well as current and new directions of treatment in Kawasaki disease, based on a review of the available literature. Thanks to the knowledge of the clinical picture of the disease, it is possible to implement treatment more quickly, which reduces the likelihood of serious complications such as coronary artery aneurysms or myocarditis and pericarditis.

Keywords: Kawasaki disease, vasculitis, coronary artery aneurysms

1. Wprowadzenie

Choroba Kawasaki (ang. *Kawasaki disease* (KD), skórno-śluzówkowy zespół węzłów chłonnych) to samoograniczająca się choroba zapalna, dotycząca średnich naczyń, mogąca prowadzić do powstawania tętniaków tętnic wieńcowych (CAA) [1]. Choroba cechuje się wystąpieniem gorączki, osutki grudkowo-plamistej, zmianami na kończynach i w jamie ustnej, zapaleniem spojówek oraz limfadenopatią szyjnych węzłów chłonnych [2]. Jest jedną z głównych przyczyn nabytych chorób serca wieku dziecięcego [3].

Schorzenie to pierwszy raz opisane zostało przez japońskiego pediatrę Tomisaku Kawasaki w 1967 roku [4,5]. Od tego czasu przypadki choroby odnotowano w ponad 60 krajach świata [6]. Istotną rolę w patogenezie mogą odgrywać czynniki genetyczne, immunologiczne i środowiskowe, jednak dokładna etiologia wciąż nie jest w pełni poznana [7].

2. Epidemiologia

Choroba Kawasaki, po plamicy Schönleina-Henocha, jest drugim najczęstszym zapaleniem naczyń występującym u dzieci [8]. Najwyższa przewalencja choroby obserwowana jest na obszarze Azji Wschodniej, z szczególnym uwzględnieniem Japonii, Korei i Tajwanu [9]. W Japonii - kraju o największej liczbie zdiagnozowanych przypadków KD, najwyższą dotychczasową zapadalność zarejestrowano w 2018 roku, wyniosła ona 359 na 100 000 dzieci w wieku 0-4 lata [6].

Choroba ta 1,5 razy częściej rozwija się u chłopców niż u dziewcząt [10]. Większość przypadków diagnozuje się u dzieci poniżej 5 roku życia [11]. Szczyt zachorowań przypada na okres między 9 a 11 miesiącem życia [12].

3. Patogeneza

Dokładna etiologia choroby wciąż nie jest w pełni zbadana. Przyjmuje się, że w patogenezie choroby Kawasaki udział mają czynniki genetyczne oraz infekcyjne [3].

Ważnym elementem genetycznego tła choroby jest zjawisko polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP)^[13]. Jako szczególnie powiązany z podatnością pacjenta na rozwinięcie KD, uznaje się polimorfizm genu kinazy ITPKC (ang. *Inositol-trisphosphate 3-kinase C*), który prowadzi do niedoboru enzymu, będącego jednocześnie negatywnym regulatorem limfocytów T i skutkuje nadreaktywnością układu immunologicznego ^[14]. Możliwy związek z patogenezą choroby wykazuje także zmienność sekwencji nukleotydów genu FCGR2A, kodującego receptor IIA dla fragmentu Fc IgG oraz polimorfizmy genów, których produkty biorą udział w szlaku TGF-beta ^[15, 16]. Według Wanga i wsp. zwiększona ekspresja CD40L na limfocytach CD4+, koreluje ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju zmian w naczyniach wieńcowych ^[17].

Także czynniki infekcyjne mają udział w patogenezie choroby Kawasaki. Do najczęściej izolowanych u pacjentów patogenów należą *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* oraz bakterie atypowe - *Mycoplasma pneumoniae* ^[18]. Zaobserwowano zaburzenia mikrobioty jelitowej u pacjentów w ostrej fazie KD, polegające na zmniejszonej obecności bakterii z rodzaju *Lactobacillus* ^[19]. Do wirusów powiązanych z chorobą, zaliczyć można rinowirusy, enterowirusy, wirus Epsteina–Barr czy adenowirusy ^[20].

Zaobserwowano ponadto, że po ostrej fazie zakażenia SARS-CoV-2 u części dzieci rozwija się zespół objawów przypominający chorobę Kawasaki, nazywany wieloukładowym zespołem zapalnym u dzieci (MIS-C) ^[21].

4. Obraz kliniczny

Choroba Kawasaki charakteryzuje się w swoim przebiegu występowaniem czterech okresów: ostrego, podostrego, rekonwalescencji oraz przewlekłego ^[11].

Pierwszym objawem obserwowanym w fazie ostrej jest gorączka, zazwyczaj przekraczająca 39°C, trwająca co najmniej 5 dni ^[22]. Towarzyszy jej zapalenie spojówek (obustronne, nieropne, bezbolesne) i zmiany w jamie ustnej - język malinowy (ryc. 1), popękane, zaczerwienione i spierzchnięte wargi oraz zaczerwienienie błony śluzowej gardła ^[23]. W fazie tej trwającej 10-14 dni,

obserwuje się również zmiany skórne lokalizujące się na tułowiu, okolicach krocza oraz kończynach, przyjmujące postać polimorficznej osutki o charakterze plamisto-grudkowym (ryc. 2). Wykwity skórne mogą przypominać także zmiany typu tarczy strzeleckiej jak w rumieniu wielopostaciowym czy wysypkę płoniczą [24]. Powiększenie węzłów chłonnych szyjnych jest zazwyczaj jednostronne (osiągają >1,5 cm średnicy) [2, 25].

W podoстрыm okresie choroby występuje rumień oraz złuszczenie się skóry stóp i dłoni z towarzyszącym obrzękiem kończyn [26]. Okres ten charakteryzuje się też największym ryzykiem nagłego zgonu na podłożu zapalenia naczyń wieńcowych [22].

Faza zdrowienia trwa do momentu ustąpienia objawów klinicznych i unormowania parametrów stanu zapalnego, faza przewlekła natomiast odnosi się do pacjentów, u których pojawiły się patologiczne zmiany w naczyniach wieńcowych (anomalie tętnic wieńcowych występują u 20% nieleczonych chorych) [27].

Objawy z układu krążenia obejmują zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia z wysiękiem do jamy osierdziowej oraz niedomykalność zastawki mitralnej [28].

Ponadto nierzadko obserwuje się objawy ze strony układu pokarmowego (wymioty, biegunka, ból brzucha) oraz układu moczowego (zapalenie cewki moczowej) [29]. Wystąpić może ból mięśni i stawów oraz zapalenie stawów [23].



Rys. 1. Język malinowy - jeden z objawów choroby Kawasaki [30].



Rys. 2. Osutka grudkowo-plamista u dziecka z chorobą Kawasaki ^[31].

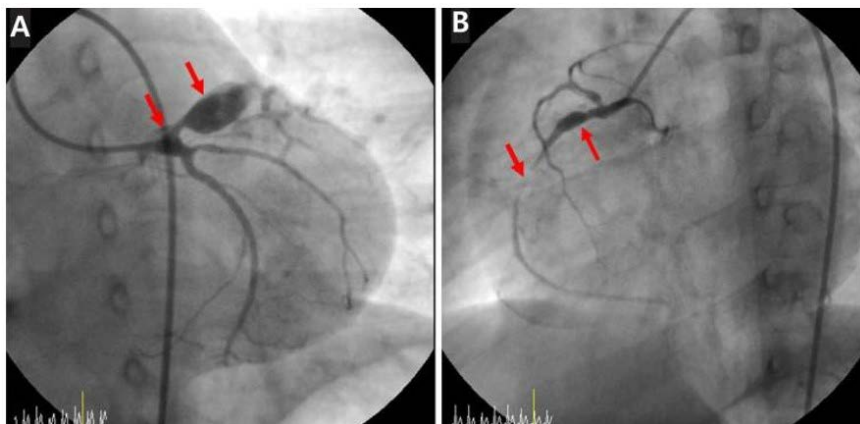
5. Diagnostyka

Badania laboratoryjne pozwalają określić ciężkość procesu zapalnego. Obserwuje się podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (podwyższony poziom białka C-reaktywnego, przyspieszony OB), hipalbuminemię (<3.0 g/dL) oraz jałowy ropomocz ^[32]. Badania wykazują również niedokrwistość, zwiększoną liczbę krwinek białych (>15000/mm³), zwiększona liczba płytek krwi (>450000/mm³) oraz podwyższony poziom D-dimerów ^[29]. Parametry wątrobowe - aminotransferaza alaninowa (ALT) oraz aminotransferaza asparaginianowa (AST) przekraczają górną granicę normy, co często jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia oporności na leczenie z udziałem IVIG ^[33].

Ocena możliwych zmian w obrębie naczyń wieńcowych jest ważnym elementem postępowania diagnostycznego. Podstawowym badaniem z diagnostyki obrazowej, które należy wykonać u każdego pacjenta z podejrzeniem choroby Kawasaki jest echokardiografia przezklatkowa, umożliwiająca uwidocznienie nieprawidłowości tętnic wieńcowych ^[34, 35]. Możliwe jest wykorzystanie innych dodatkowych metod diagnostyki radiologicznej - rezonansu

magnetycznego (MRI) i angiotomografii komputerowej (CTA) dla zobrazowania anomalii dystalnych odcinków tętnic wieńcowych [21].

Badanie histopatologiczne ukazuje zajęcie wszystkich warstw ściany tętnicy procesem zapalnym, z towarzyszącym naciekiem neutrofilów, limfocytów i makrofagów [36]. Stopniowe uszkodzenie błon wewnętrznej, środkowej i zewnętrznej wieńcowych naczyń tętniczych prowadzi do ich rozszerzenia się i w konsekwencji rozwoju tętniaków [37]. Nagromadzenie komórek zapalnych utrzymuje się do około 25 dnia choroby, po czym ulega stopniowemu zanikowi [36].



Rys. 3. Koronarografia 5-letniego pacjenta z chorobą Kawasaki. (A) Lewa tętnica wieńcowa z rozlanym poszerzeniem (5 mm) i olbrzymim tętniakiem (9,2 mm) w odcinku zstępującym. (B) Prawa tętnica wieńcowa z tętniakiem (5 mm) i częściową niedrożnością odcinka środkowego i dystalnego. Czerwone strzałki wskazują anomalie tętnic wieńcowych [38].

6. Rozpoznanie

W 2004 roku American Heart Association (AHA) opracowała kryteria diagnozy choroby Kawasaki - rozpoznanie KD stawia się u chorych z obrazem klinicznym, na który składa się gorączka trwająca ≥ 5 dni, występowaniu której towarzyszą co najmniej 4 z 5 objawów: osutka wielopostaciowa (ryc. 2), obustronne zaczerwienienie spojówek, zmiany w obrębie warg i jamy ustnej, powiększenie szyjnych węzłów chłonnych, zmiany na kończynach [23].

W przypadku gdy co najmniej pięciodniowej gorączce towarzyszą tylko 2 lub 3 z wyżej wymienionych głównych objawów klinicznych, diagnozuje się niepełną (nietypową) postać choroby [39].

7. Różnicowanie

Do jednostek chorobowych, z którymi należy różnicować chorobę Kawasaki zaliczyć należy choroby bakteryjne takie jak szkarlatyna, gronkowcowe złuszczone zapalenie skóry (SSSS), zakażenia wirusowe (wirus Epstein-Barr (EBV), adenowirus), choroby reumatologiczne z uwzględnieniem guzkowego zapalenia tętnic i młodzieńczego zapalenia stawów oraz reakcje polekowe (zespół Stevensa-Johnsona) [30].

8. Aktualne kierunki leczenia

Farmakoterapia w ostrej postaci choroby Kawasaki opiera się na podaniu dożylnych preparatów immunoglobuliny (*intravenous immunoglobulin* – IVIG) oraz kwasu acetylosalicylowego (ASA) [31].

Dożylne preparaty immunoglobulin mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym. Standardowa dawka IVIG to 2g/kg, podawana jednorazowo w ciągu 10 dni od początku choroby [40]. Sam mechanizm, w którym IVIG prowadzi do do modulacji odpowiedzi układu odpornościowego oraz ograniczenia procesu zapalnego nie jest w pełni poznany - może opierać się on o efekt neutralizacji chemokin i cytokin prozapalnych bądź hamujący wpływ na aktywność komórek układu odpornościowego (limfocytów T, monocytów, komórek dendrytycznych) [41]. U około 10-20 % pacjentów wystąpić może oporność na terapię z dożylnymi preparatami immunoglobulin, która jest definiowana jako utrzymująca się lub nawracająca gorączka, 36 godzin po zakończeniu pierwszego wlewu IVIG [42]. Do czynników ryzyka oporności należą płeć męska, wysoki poziom białka C-reaktywnego, neutrofilia w badaniach laboratoryjnych [43]. W przypadku odpornej postaci choroby Kawasaki należy więc rozważyć podanie drugiej dawki IVIG (2g/kg) lub podanie dożylnie metyloprednizolonu (30 mg/kg/dzień przez 3 dni) [25, 44].

Wykorzystanie kwasu acetylosalicylowego wzbudza kontrowersje. Według wytycznych American Heart Association, ASA podaje się w dużej dawce 80–100 mg/kg/dzień w połączeniu z IVIG [45]. Alternatywnie, zastosowana może być niższa dawka 30–50 mg/kg/dzień [46]. Brak jest jednak danych potwierdzających lepszą skuteczność, którejkolwiek z tych dawek, jak również nie obserwuje się wpływu ASA na zmniejszenie częstości występowania tętniaków tętnic wieńcowych [47]. Wysokie dawki kwasu acetylosalicylowego mogą prowadzić do wystąpienia szeregu działań niepożądanych w tym zespole

Reye'a ^[48]. Po ustąpieniu gorączki podaje się niską, przeciwpłytkową dawkę ASA - 3–5 mg/kg mc, raz na dobę, do czasu kontrolnego badania echokardiograficznego, wykonywanego po czasie 6–8 tygodni od wystąpienia choroby, a w przypadku obecności zmian w naczyniach wieńcowych, konieczna jest długotrwała farmakoterapia z kwasem acetylosalicylowym ^[49].

9. Leczenie biologiczne i nowe kierunki leczenia

Leczenie biologiczne znalazło zastosowanie w farmakoterapii wielu chorób, w tym także choroby Kawasaki. Jednym z pierwszych leków biologicznych wykorzystywanych w leczeniu KD jest infliksymab, wiążący się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF-alfa), będący chimerycznym (ludzko-mysim) przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, którego preferowana dawka to 5 mg/kg ^[50]. Badanie Burnsa i wsp. wykazało, że zastosowanie w opornej postaci choroby infliksymabu ograniczyło długość trwania gorączki oraz skróciło okres pobytu pacjentów w szpitalu w porównaniu z grupą pacjentów, u których zastosowano infuzję IVIG ^[51]. Ze względu na podobny punkt uchwytu, zastosowanie off-label w terapii KD, znalazło również białko fuzyjne blokujące powierzchniowe receptory komórkowe dla ludzkiego czynnika martwicy nowotworów - etanercept ^[52]. Za najczęstsze efekty uboczne jego stosowania uznaje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia w postaci rumienia, świądu i obrzęku oraz infekcje górnych dróg oddechowych ^[53]. Innymi przeciwciałami monoklonalnymi, których zastosowanie w chorobie Kawasaki jest brane pod uwagę w kontekście leczenia ciężkich powikłań sercowych są preparaty abcyksymabu, skierowane przeciwko receptorom GP IIb/IIIa płytek krwi, mające działanie przeciwkrzepliwie ^[54].

Kolejną ważną grupą leków są antagoniści ludzkich receptorów interleukiny-1, do których zaliczana jest anakinra. Lek ten jest rekomendowany przez Włoskie Towarzystwo Pediatryczne do zastosowania w opornej postaci choroby z utrzymującą się gorączką, w dawce 4–8 mg/kg/dzień przez co najmniej 15 dni ^[55]. Dużą zaletą anakinry jest jej szybki początek działania i krótki okres półtrwania wynoszący 4–6 h, co pozwala na łatwe przetestowanie odpowiedzi pacjenta na lek i uniknięcie znaczących szkód w przypadku wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych ^[56]. Także canakinumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące interleukinę 1, może znaleźć zastosowanie w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na terapię z dożylną infuzją immunoglobulin (IVIG) oraz kortykosteroidami ^[55]. Kluczowym efektem działania powyższych leków jest ograniczenie aktywności interleukiny

1 jako jednego z kluczowych promotorów zarówno reakcji zapalnej, jak i rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych w chorobie Kawasaki ^[56].

Innym rozważanym kierunkiem farmakoterapii jest ulinastatin. Mechanizm jego działania dotyczy hamowania wydzielania elastazy wewnątrz i poza neutrofilami oraz jej inaktywację, co ogranicza uszkodzenia i dysfunkcję śródbłonna naczyniowego ^[57]. Podobny mechanizm wykorzystuje aptyna będąca nieselektywnym inhibitorem proteaz serynowych, prowadząca do obniżenia stężenia metaloproteinaz we krwi ^[58].

Do kolejnych, nowych strategii w leczeniu KD zaliczyć można wykorzystanie substancji wpływających na składniki układu dopełniacza, których to aktywacja jest ważnym etapem reakcji zapalnej i odpornościowej. Uwzględnić należy tu fragmenty dopełniacza - C3a i C5a, warunkujące chemotaksję neutrofilów i makrofagów oraz pobudzenie tychże komórek do uwalniania prozapalnych chemokin, cytokin i proteaz ^[59]. Skonstruowane przeciwciała monoklonalne będące inhibitorami C5 (ekulizumab oraz pekselizumab) i inhibitorami C3 (AMY-103), działają poprzez dezaktywację wspomnianych anafilatoksyn - C3a i C5a i skutkują ograniczeniem procesu zapalnego ^[60].

Wraz z pogłębieniem wiedzy o patogenezie choroby Kawasaki, odkrywane są kolejne możliwe punkty uchwytu dla nowych wariantów farmakoterapii. Do najważniejszych z nich można zaliczyć układ przekaźnikowy JAK / STAT (kinaza tyrozynowa Janus/sygnal transdukcji i aktywacji transkrypcji), będący szlakiem sygnałowym dla szeregu cytokin prozapalnych takich jak interferony typu I i II czy IL-17, IL-21, mających duże znaczenie w rozwoju zmian naczyniowych w przebiegu KD ^[61]. Innym aspektem jest szlak STING, prowadzący m.in. do pobudzenia ekspresji genów kodujących liczne cytokiny (w tym IL-6, TNF- α , oraz IL-1 β), a którego nadmierna aktywacja może wiązać się ze wzrostem ryzyka wystąpienia opóźnionych powikłań KD w postaci tętniaków tętnic wieńcowych ^[62].

Kolejnym celem mogą być białka adhezyjne, ze szczególnym uwzględnieniem występującej u pacjentów z chorobą Kawasaki, nadekspresji integryn α M (ITGAM), wiążącej się z przemianą komórek mięśni gładkich do miofibroblastów i ich następczą proliferacją oraz nasileniem procesów zapalnych toczących się w ścianie naczyń tętniczych. Jak we wcześniejszych przykładach, wymagane są jednak dalsze badania nad możliwym zastosowaniem inhibitorów ITGAM w leczeniu KD ^[63, 64].

Ponadto szereg przemian prowadzących do powstania aktywnej formy interleukiny-1 β , jest inicjowanych przez inflamasom NLRP3 (składający się m.in. z enzymu konwertującego IL-1 β), który rozważa się jako jedno

z możliwych miejsc ingerencji farmakologicznej i w konsekwencji stanowić może przyszłą strategię leczenia ^[65].

Kolejny potencjalny cel terapeutyczny to aneksyna A1, proteina o działaniu przeciwzapalnym i antykoagulacyjnym, której stężenie w chorobie Kawasaki z CAA, jest znacznie obniżone i wiąże się także z wystąpieniem u pacjentów stanów nadkrzepliwości ^[66]. Opracowanie nowych farmakoterapeutyków blokujących bezpośrednio działanie cytokin prozapalnych również stanowi istotny kierunek badań ^[67].

10. Rokowanie

Rokowanie opiera się na ocenie stopnia zaawansowania anomalii tętnic wieńcowych ^[12]. Zgodnie z wytycznymi AHA, opierając się o wskaźnik Z-score oraz pomiar średnicy światła naczynia, klasyfikuje się chorych do jednej z pięciu kategorii, gdzie kategoria I dotyczy pacjentów bez zmian w tętnicach, a kategoria V pacjentów z dużymi lub olbrzymimi tętniakami tętnic wieńcowych, u których zaleca się obrazową i czynnościową ocenę kardiologiczną po 1, 2, 3, 6, 9 i 12 miesiącach od wystąpienia ostrej fazy choroby, a następnie kontrolne badania co 3-6 miesięcy ^[31, 68].

Śmiertelność wśród pacjentów pediatrycznych ze zdiagnozowaną chorobą Kawasaki wynosi około 0,17% ^[69]. Do najczęstszych przyczyn zgonów zalicza się zapalenie mięśnia sercowego oraz chorobę niedokrwinną serca prowadzącą do zawału mięśnia sercowego, natomiast rzadko dochodzi do zgonu na skutek pęknięcia tętniaka ^[70].

11. Podsumowanie

Choroba Kawasaki wciąż jest nie w pełni zbadaną jednostką chorobową. Odpowiednio wczesne podjęcie postępowania diagnostycznego oraz wdrożenie zalecanej farmakoterapii, zmniejsza ryzyko rozwinięcia u pacjenta najpoważniejszego powikłania - tętniaków tętnic wieńcowych. U pacjentów pediatrycznych z utrzymującą się gorączką o nieustalonym podłożu, warto rozważyć KD jako jedną z możliwych przyczyn obserwowanych objawów.

Referencje

- [1] Marchesi A, Tarissi I, Marucci G, Villani A. Typical Kawasaki disease. *Italian Journal of Pediatrics*. 2015;41(S2). doi:10.1186/1824-7288-41-s2-a47.
- [2] Zhu FH, Ang JY. The clinical diagnosis and management of Kawasaki Disease: A Review And Update. *Current Infectious Disease Reports*. 2016;18(10). doi:10.1007/s11908-016-0538-5.
- [3] Wood LE, Tulloh RM. Kawasaki disease in children. *Heart*. 2008;95(10):787-792. doi:10.1136/hrt.2008.143669.
- [4] Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967;16(3):178-222. Japanese.
- [5] Burns JC. Commentary: Translation of dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002;21(11):993-995. doi:10.1097/00006454-200211000-00002.
- [6] Ae R, Makino N, Kosami K, Kuwabara M, Matsubara Y, Nakamura Y. Epidemiology, treatments, and cardiac complications in patients with kawasaki disease: The nationwide survey in Japan, 2017-2018. *The Journal of Pediatrics*. 2020;225. doi:10.1016/j.jpeds.2020.05.034.
- [7] Elakabawi K, Lin J, Jiao F, Guo N, Yuan Z. Kawasaki Disease: Global Burden and genetic background. *Cardiology Research*. 2020;11(1):9-14. doi:10.14740/cr993.
- [8] Dillon MJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatric Nephrology*. 2009;25(9):1641-1652. doi:10.1007/s00467-009-1336-1.
- [9] Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: What is the epidemiology telling us about the etiology? *International Journal of Infectious Diseases*. 2005;9(4):185-194. doi:10.1016/j.ijid.2005.03.002.
- [10] Kwon YC, Kim JJ, Yun SW, et al. Male-specific association of the FCGR2A HIS167ARG polymorphism with Kawasaki disease. *PLOS ONE*. 2017;12(9). doi:10.1371/journal.pone.0184248.

- [11] Osiejewska A, Wojtachnio D, Bartoszewicz J, et al. Kawasaki disease: a comprehensive review, *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8): 317–327. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.08.032.
- [12] Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: An update. *Current Rheumatology Reports*. 2020;22(10). doi:10.1007/s11926-020-00941-4.
- [13] Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki Disease: Pathophysiology and insights from Mouse models. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(7):391-405. doi:10.1038/s41584-020-0426-0.
- [14] Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nature Genetics*. 2007;40(1):35-42. doi:10.1038/ng.2007.59.
- [15] Burns JC, Newburger JW. Genetics insights into the pathogenesis of kawasaki disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2012;5(3):277-278. doi:10.1161/circgenetics.112.963710.
- [16] Shimizu C, Jain S, Davila S, et al. Transforming growth factor- β signaling pathway in patients with Kawasaki Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2011;4(1):16-25. doi:10.1161/circgenetics.110.940858.
- [17] Wang CL, Wu YT, Liu CA, et al. Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2003;111(2):E140-E147. doi:10.1542/peds.111.2.e140.
- [18] Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. *Journal of Infection*. 2013;67(1):1-10. doi:10.1016/j.jinf.2013.04.004.
- [19] Kinumaki A, Sekizuka T, et al. Characterization of the gut microbiota of kawasaki disease patients by metagenomic analysis. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6. doi:10.3389/fmicb.2015.00824.
- [20] Gezgin Yildirim D, Bedir Demirdag T, Terlemez Tokgoz S, Tapisiz A, Bakkaloglu SA, Buyan N. Viral infections associated with Kawasaki disease. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2021;56(3):272-274. doi:10.5152/turkarchpediatr.2021.20250.

- [21] Tsujioka Y, Handa A, Nishimura G, et al. Multisystem imaging manifestations of kawasaki disease. *RadioGraphics*. 2022;42(1):268-288. doi:10.1148/rg.210070.
- [22] Gerding R. Kawasaki disease: A Review. *Journal of Pediatric Health Care*. 2011;25(6):379-387. doi:10.1016/j.pedhc.2011.07.007.
- [23] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease. *Circulation*. 2004;110(17):2747-2771. doi:10.1161/01.cir.0000145143.19711.78.
- [24] Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of Kawasaki disease. *Am Fam Physician*. 2015;91(6):365-71.
- [25] Jun WY, Ann YK, Kim JY, et al. Kawasaki disease with fever and cervical lymphadenopathy as the sole initial presentation. *Korean Circulation Journal*. 2017;47(1):107. doi:10.4070/kcj.2016.0160.
- [26] Cox JR, Sallis RE. Recognition of kawasaki disease. *The Permanente Journal*. 2009;13(1):57-61. doi:10.7812/tpp/08-042.
- [27] Elshamaa M. Kawasaki disease: The coronary affection perspective. *Cardiothoracic and Vascular Sciences*. 2017;1(1). doi:10.15761/cvs.1000105.
- [28] Duarte R, Cisneros S, Fernandez G, et al. Kawasaki disease: A review with emphasis on cardiovascular complications. *Insights into Imaging*. 2010;1(4):223-231. doi:10.1007/s13244-010-0035-6.
- [29] Lee W, Cheah CS, Suhaini SA, et al. Clinical manifestations and laboratory findings of Kawasaki Disease: Beyond the classic diagnostic features. *Medicina*. 2022;58(6):734. doi:10.3390/medicina58060734.
- [30] Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman ED, Taylor GW, Walsh P, McCrindle BW. Recognition and management of Kawasaki disease. *CMAJ*. 2000;162(6):807-812.
- [31] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17). doi:10.1161/cir.0000000000000484.

- [32] Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki disease: laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a "protein homeostasis system". *Yonsei Med J.* 2012 ;53(2):262-275. doi: 10.3349/ymj.2012.53.2.262.
- [33] Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):141-4. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f6fe2a.
- [34] Hörl M, Michel H, Döring S, et al. Value of serial echocardiography in diagnosing Kawasaki's disease. *European Journal of Pediatrics.* 2020;180(2):387-395. doi:10.1007/s00431-020-03752-y
- [35] Singh S, Jindal AK, Paliana RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2018;21(1):36-44. doi: 10.1111/1756-185X.13224.
- [36] Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Naoe S, Saji T. Kawasaki disease: basic and pathological findings. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):690-693. doi:10.1007/s10157-012-0734-z.
- [37] Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2017;21(1):31-35. doi:10.1111/1756-185x.13207.
- [38] Hwang E-H, Ju J-K, Cho M-J, Lee J-W, Lee H-D. Giant coronary aneurysm caused by Kawasaki disease: Consistency between catheter angiography and electrocardiogram gated dual-source computed tomography angiography. *Korean Journal of Pediatrics.* 2015;58(12):501. doi:10.3345/kjp.2015.58.12.501.
- [39] Alshammasi W, Bargawi A, Abdulrahman A, Alhaji M, Al Qahtani F, Aldajani A. Nontypical presentation of a common disease: a case report. *Journal of medical case report.* 2022;16(1):11. doi: 10.1186/s13256-021-03219-0. PMID: 35022064; PMCID: PMC8754521.
- [40] Pascall B, Thakker A, Foo Y, Thakker P. Immunoglobulin for kawasaki disease: A 3-year retrospective audit. *BMJ Paediatrics Open.* 2019;3(1). doi:10.1136/bmjpo-2019-000451.

- [41] Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56(1):45-49. doi:10.1016/j.transci.2016.12.017.
- [42] Li W, Zhang L, Wang Z, et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. *International Journal of Clinical Practice*. 2022;2022:1-7. doi:10.1155/2022/2726686.
- [43] Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017;21(1):64-69. doi:10.1111/1756-185x.13220.
- [44] Kabbaha S, Milano A, Aldeyab MA, Thorlund K. Infliximab as a second-line therapy for children with refractory kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;89(1):49-60. doi:10.1111/bcp.15547.
- [45] Dhanrajani A, Chan M, Pau S, Ellsworth J, Petty R, Guzman J. Aspirin dose in kawasaki disease: The ongoing battle. *Arthritis Care and Research*. 2018;70(10):1536-1540. doi:10.1002/acr.23504.
- [46] Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein N, Brogan P. Management of kawasaki disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2013;99(1):74-83. doi:10.1136/archdischild-2012-302841.
- [47] Kim GB, Yu JJ, Yoon KL, et al. Medium- or higher-dose acetylsalicylic acid for acute Kawasaki disease and patient outcomes. *The Journal of Pediatrics*. 2017;184. doi:10.1016/j.jpeds.2016.12.019.
- [48] Wei C-M, Chen H-L, Lee P-I, Chen C-M, Ma C-Y, Hwu W-L. Reye's syndrome developing in an infant on treatment of Kawasaki syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2005;41(5-6):303-304. doi:10.1111/j.1440-1754.2005.00617.x.
- [49] Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki disease: A clinician's update. *International Journal of Pediatrics*. 2013;2013:1-7. doi:10.1155/2013/645391.
- [50] Kabbaha S, Milano A, Aldeyab MA, Thorlund K. Infliximab as a second-line therapy for children with refractory kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled

- Trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;89(1):49-60. doi:10.1111/bcp.15547.
- [51] Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki Disease in the USA (KIDCARE): A randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021;5(12):852-861. doi:10.1016/s2352-4642(21)00270-4.
- [52] Portman MA, Dahdah NS, Slee A, et al. Etanercept With IVIg for Acute Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2019;143(6):e20183675. doi:10.1542/peds.2018-3675.
- [53] Pan A, Gerriets V. Etanercept . National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545252/>. Published July 25, 2022. Accessed March 18, 2023.
- [54] Bachlava E, Loukopoulou S, Karanasios E, Chrousos G, Michos A. Management of coronary artery aneurysms using abciximab in children with Kawasaki disease. *Int J Cardiol*. 2016;220:65-69. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.062.
- [55] Marchesi A, Rigante D, Cimaz R, et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki Disease. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47(1). doi:10.1186/s13052-021-00962-4.
- [56] Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for treatment-resistant Kawasaki Disease: Evidence from a literature review. *Pediatric Drugs*. 2020;22(6):645-652. doi:10.1007/s40272-020-00421-3.
- [57] Ishii M, Ebato T, Kato H. History and future of treatment for acute stage kawasaki disease. *Korean Circulation Journal*. 2020;50(2):112-119. doi:10.4070/kcj.2019.0290.
- [58] Solun B, Shoenfeld Y. Inhibition of metalloproteinases in therapy for severe lung injury due to covid-19. *Medicine in Drug Discovery*. 2020;7:100052. doi:10.1016/j.medidd.2020.100052.
- [59] Roe K. A viral infection explanation for Kawasaki disease in general and for COVID-19 virus-related Kawasaki disease symptoms. *Inflammopharmacology*. 2020;28(5):1219–22. <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00739-x>.

- [60] Roe K. Potential new treatments for Kawasaki disease, its variations, and multisystem inflammatory syndrome. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2021;3(5):1076-1080. doi:10.1007/s42399-021-00872-w.
- [61] Bursi R, Cafaro G, Perricone C, et al. Contribution of janus-kinase/signal transduction activator of transcription pathway in the pathogenesis of Vasculitis: A possible treatment target in the upcoming future. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.635663.
- [62] Berthelot J-M, Drouet L, Lioté F. Kawasaki-like diseases and thrombotic coagulopathy in COVID-19: Delayed over-activation of the Sting pathway? *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):1514-1522. doi:10.1080/22221751.2020.1785336.
- [63] Wu W, You K, Zhong J, Ruan Z, Wang B. Identification of potential core genes in kawasaki disease using bioinformatics analysis. *Journal of International Medical Research*. 2019;47(9):4051-4058. doi:10.1177/0300060519862057.
- [64] Reindel R, Baker SC, Kim K-Y, et al. Integrins $\alpha 4$ and αM , COLLAGEN1A1, and matrix metalloproteinase 7 are upregulated in Acute Kawasaki Disease Vasculopathy. *Pediatric Research*. 2012;73(3):332-336. doi:10.1038/pr.2012.185.
- [65] Anzai F, Watanabe S, Kimura H, et al. Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020;138:185-196. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.11.158.
- [66] Weng H, Peng Y, Pei Q, Jing F, Yang M, Yi Q. Decreased serum annexin A1 levels in kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *Pediatric Research*. 2020;89(3):569-573. doi:10.1038/s41390-020-0898-2.
- [67] Buda P, Friedman-Gruszczynska J, Książek J. Anti-inflammatory treatment of kawasaki disease: Comparison of current guidelines and Perspectives. *Frontiers in Medicine*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.738850.

- [68] Kim SH. Diagnosis of coronary artery abnormalities in kawasaki disease: Recent guidelines and Z Score Systems. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2022;65(9):430-438. doi:10.3345/cep.2021.01459.
- [69] Golshevsky D, Cheung M, Burgner D. Kawasaki disease--the importance of prompt recognition and early referral. *Aust Fam Physician*. 2013 Jul;42(7):473-476.
- [70] Kawasaki T. Kawasaki disease. *Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences*. 2006;82(2):59-71. doi: 10.2183/pjab.82.59.

PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC

Witold Kimla, Daniel Kiełtyka, Paweł Łajczak, Natalia Hajok

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

Abstrakt: Idiopatyczne włóknienie płuc (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) to przewlekłe, postępujące śródmiąższowe zapalenie prowadzące do ubytku czynnego miąższu płuca i rozwinęcia niewydolności oddechowej. Średnia długość życia nieleczzonego chorego od momentu zdiagnozowania wynosi 3 do 5 lat. Do rozwoju IPF przyczyniają się powtarzające mikrouszkodzenia nabłonka pęcherzyków płucnych i współistniejąca podatność genetyczna prowadząca do nieprawidłowej naprawy tkanki i włóknienia płuc, które z czasem powoduje niewydolność oddechową. Obecnie stosowane leczenie farmakologiczne obejmuje tylko dwa leki: pirfenidon i nintedanib, które spowalniają progresję choroby. Wyniki terapii nie są satysfakcjonujące, część pacjentów nie odpowiada na leczenie. Postęp wiedzy w zakresie patogenezy choroby dostarcza nowych potencjalnych punktów uchwytu dla terapii IPF. Do leków analizowanych w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 należą: rekombinowana ludzka pentraksyna 2 o plejotropowym wpływie na ludzki układ odpornościowy i proces naprawy uszkodzonych tkanek, ludzkie przeciwciała monoklonalne pamrevlumab hamujące aktywność czynnika wzrostu tkanki łącznej odpowiadającego za proces włóknienia, agoniści i antagoniści receptorów związanych z białkiem G regulujących procesy regeneracji i włóknienia, inhibitor profibrotycznej galektyny 3, inhibitor fosfodiesterazy 4B wykazujący właściwości przeciwzapalne i hamujący włóknienie, a także inhibitory autotaksyny i stosowana już wcześniej N-acetylocysteina. Poznanie genetycznych czynników wpływających na rozwój choroby, przebieg i odpowiedź na leczenie- genu MUC5B, TOLLIP, genów związane z telomerami i innych umożliwi w przyszłości spersonalizowanie leczenia i dostosowanie terapii do genotypu danego chorego.

Słowa kluczowe: idiopatyczne włóknienie płuc, IPF, farmakoterapia, patogeneza

Abstract: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive interstitial inflammation leading to the loss of active lung parenchyma and the development of respiratory failure. The average life expectancy of an untreated patient from the moment of diagnosis is 3 to 5 years. Repeated micro-damage to the alveolar epithelium and concomitant genetic susceptibility contribute to the development of IPF, leading to abnormal tissue repair and lung fibrosis that eventually leads to respiratory failure. Current pharmacological treatment includes only

two drugs: pirfenidone and nintedanib, which slow down the progression of the disease. The results of therapy are not satisfactory, some patients do not respond to treatment. Advances in knowledge in the pathogenesis of the disease provide new potential targets for IPF therapy. Drugs analysed in phase 2 and 3 clinical trials include: recombinant human pentraxin 2 with pleiotropic effects on the human immune system and the process of tissue damage repair, the human monoclonal antibody pamrevlumab, which inhibits the activity of connective tissue growth factor responsible for the fibrosis process, agonists and antagonists of G protein-coupled receptor regulating the processes of regeneration and fibrosis, an inhibitor of profibrotic galectin 3, an inhibitor of phosphodiesterase 4B with anti-inflammatory and fibrosis-inhibiting properties, as well as autotaxin inhibitors and the previously used N-acetylcysteine. Understanding the genetic factors affecting the development of the disease, the course and response to treatment - the MUC5B gene, TOLLIP gene, genes related to telomeres and others will allow in the future to personalize treatment and adapt therapy to the genotype of a given patient.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, IPF, pharmacotherapy, pathogenesis

1. Wstęp

Idiopatyczne włóknienie płuc to przewlekła i postępująca choroba płuc, w której dochodzi do zapalenia, włóknienia i nieodwracalnego uszkodzenia mięszu płuca. IPF prowadzi do niewydolności oddechowej typu I, niekiedy powikłanej nadciśnieniem płucnym i niewydolnością prawokomorową serca. Średnia długość życia nieleczzonego chorego od momentu zdiagnozowania wynosi 3 do 5 lat ^[1].

Zachorowalność na IPF na świecie wynosi od 0,4 do 1,6/10 000 osób ^[1]. W Europie rocznie diagnozuje się 40 000 chorych ^[2]. Średni wiek chorych w momencie rozpoznania wynosi 66 lat ^[3].

IPF występuje w postaci sporadycznej i rodzinnej, gdy przynajmniej 2 członków rodziny jest dotkniętych chorobą. Postać rodzinna dziedziczy się autosomalnie dominująco ze zmienną penetracją i stanowi 2-20% wszystkich zachorowań na IPF ^[4].

Do objawów należą duszność i suchy kaszel, które stopniowo się nasilają. W przebiegu choroby dochodzi do utraty masy ciała i osłabienia. U chorego można stwierdzić szybki i płytki oddech, trzeszczenia przy podstawie płuc. W bardziej zaawansowanej postaci IPF występują objawy prawokomorowej niewydolności serca spowodowanej nadciśnieniem płucnym i palce pałczkowate ^[5].

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (high resolution computer tomography, HRCT) ujawnia występujące obwodowo i u podstawy płuc zaciemnienia siateczkowate, rozstrzeń oskrzeli z pociągania i torbielowate

przestrzenie powietrzne. Występuje obraz plastra miodu. Jest to obraz zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (usual interstitial pneumonia, UIP) [6].

Spirometria i pletyzmografia wskazują na restrykcyjny typ zaburzeń wentylacji- zmniejszona jest całkowita pojemność płuc (total lung capacity, TLC), natężona pojemność życiowa (forced vital capacity, FVC), wskaźnik Tiffeneau jest prawidłowy.

Badanie histopatologiczne może być konieczne do postawienia rozpoznania w przypadku, gdy obraz radiologiczny jest niejednoznaczny i stwierdza się morfologię zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc.

Aby rozpoznać idiopatyczne włóknienie płuc należy spełnić kryteria diagnostyczne przedstawione poniżej:

- wykluczyć inne przyczyny śródmiąższowej choroby płuc, przede wszystkim przewlekłe alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, narażenie zawodowe, choroby tkanki łącznej, działania niepożądane leków.
- stwierdzić obraz typowy dla UIP w HRCT, wtedy biopsja nie jest konieczna lub kombinację obrazu HRCT z wynikiem badania histopatologicznego, która pozwala rozpoznać IPF [1,7].

2. Patogeneza idiopatycznego włóknienia płuc

Do rozwoju idiopatycznego włóknienia płuc prowadzi współistnienie podatności genetycznej i nawracających mikrouszkodzeń nabłonka pęcherzyków płucnych pochodzenia endogennego lub egzogenego. Dochodzi do nieprawidłowej naprawy nabłonka charakteryzującej się zwiększoną apoptozą pneumocytów i zaburzoną komunikacją na linii nabłonek-fibroblasty. Następuje utrwalona aktywacja fibroblastów, miofibroblastów i wydzielanie kolagenu wraz ze składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej co prowadzi do włóknienia w obrębie tkanki śródmiąższowej płuca [4]. Uproszczony schemat rozwoju IPF przedstawia rycina 1.

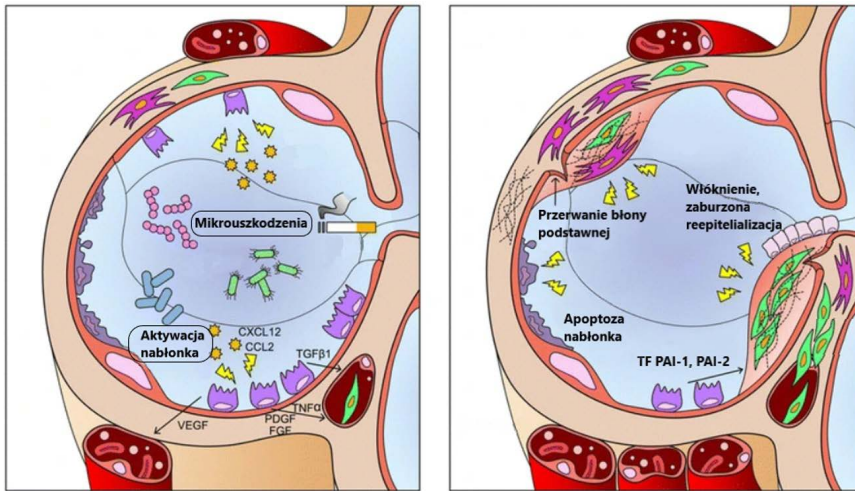
Podatność genetyczna odpowiada za 30% ryzyka rozwoju IPF. Najsilniejszym genetycznym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby jest polimorfizm rs35705950 promotora genu MUC5B kodującego białko mucynę, wchodzącą w skład śluzu w drogach oddechowych i szyjce macicy oraz w skład śliny [8-11]. Obecność polimorfizmu MUC5B stanowi czynnik predykcyjny rozwoju IPF zwiększając 6-krotnie ryzyko wystąpienia zmian charakterystycznych dla IPF w TK klatki piersiowej [8,12]. Grupa chorych na IPF posiadających

polimorfizm rs35705950 zachorowała wcześniej i wykazywała lepszą przeżywalność względem chorych nie posiadających mutacji. Pozwala to uznać go za czynnik prognostyczny łagodniejszego przebiegu choroby ^[8,13]. Zakłada się, że polimorfizm rs35705950 prowadzi do nadekspresji MUC5B w oskrzeliach końcowych co prowadzi do nadmiernej produkcji śluzu zaburzającego klirens śluzówkowo-rzęskowy powodując przewlekłe zapalenie i uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych. Inna hipoteza głosi, że nadekspresja MUC5B zaburza naprawę nabłonka po uszkodzeniu ^[8]. Zidentyfikowano wiele innych mutacji genów, które w mniejszym stopniu wpływają na ryzyko rozwoju IPF. Należą do nich geny związane z telomerami (TERT, TERC, OBFC1), białkami surfaktantu (SFTPC, SFTPA1, SFTPA2), białkami odporności (ATP11A, TOLLIP), białkami połączeń międzykomórkowych (DSP, 9-DPP9) ^[4,7,14]. Podatność genetyczna zarówno w postaci sporadycznej jak rodzinnej IPF jest równie istotna ^[2]. Wykazano, że chorzy mający leukocyty krwi obwodowej z krótszymi telomerami zapadają na IPF wcześniej i przebieg choroby jest u nich bardziej agresywny ^[15,16]. Polimorfizm genu TOLLIP wpływa na odpowiedź chorych z IPF na leczenie N-acetylocysteiną (NAC) ^[17]. Powyższe doniesienia wskazują, że podłoże genetyczne ma wpływ nie tylko na rozwój choroby, ale także na jej przebieg i zróżnicowaną odpowiedź na leczenie.

Potencjalne pozagenetyczne czynniki ryzyka mogą prowadzić do mikroszkodzeń pęcherzyków płucnych, jednak konieczne są dalsze badania. Do takich czynników ryzyka należy palenie tytoniu i ekspozycja na pyły metali, pył drewna, praca ze zwierzętami, czy obróbka kamienia, krzemu, piasku. Zaobserwowano zwiększona częstość zakażeń wirusami EBV, CMV, HHV7, HHV8, HCV. Bada się również rolę refluksu żołądkowo-przełykowego w patogenezie IPF ^[1,7,14].

Po zadziałaniu czynnika uszkadzającego pneumocyty typu 1 następuje proces naprawy, w którym uczestniczą proliferujące i różnicujące się pneumocyty typu 2 i komórki macierzyste przywracające ciągłość nabłonka. W IPF ten proces nie przebiega prawidłowo, nie dochodzi do odtworzenia ciągłości nabłonka, a w tkance płucnej zwiększa się produkcja profibrotycznych chemokin. Transformujący czynnik wzrostu beta (ang. transforming growth factor β , TGF β), płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. platelet-derived growth factor, PDGF), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), czynniki wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor, FGF) wpływają na zwiększoną przeżywalność miofibroblastów

i stymulują je do do produkcji kolagenu i składników macierzy pozakomórkowej, co powoduje włóknienie ^[4,18].



Rycina 1. Mikrouszkodzenia i zaburzona naprawa nabłonka prowadzi do włóknienia i nieodwracalnego uszkodzenia mięszu płuca ^[4].

3. Obecnie stosowane leczenie

Celem leczenia IPF jest spowolnienie progresji choroby, wydłużenie czasu życia pacjentów i poprawa ich komfortu poprzez złagodzenie objawów. Oprócz postępowania nieswoistego takiego jak rehabilitacja czy tlenoterapia stosuje się także dwa leki antyfibrotyczne o udowodnionej skuteczności: pirfenidon i nintedanib. Ich mechanizm działania przedstawia rycina 2. Należy także rozważyć przeszczepienie jednego lub obu płuc ^[1].

Pirfenidon to związek pirydynowy, lek podawany doustnie o działaniu antyfibrotycznym, przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym, którego mechanizmem działania jest hamowanie wytwarzania transformującego czynnika wzrostu beta (TGFβ), interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor α, TNFα) co zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie kolagenu i stan zapalny w obrębie tkanki płucnej ^[19-21].

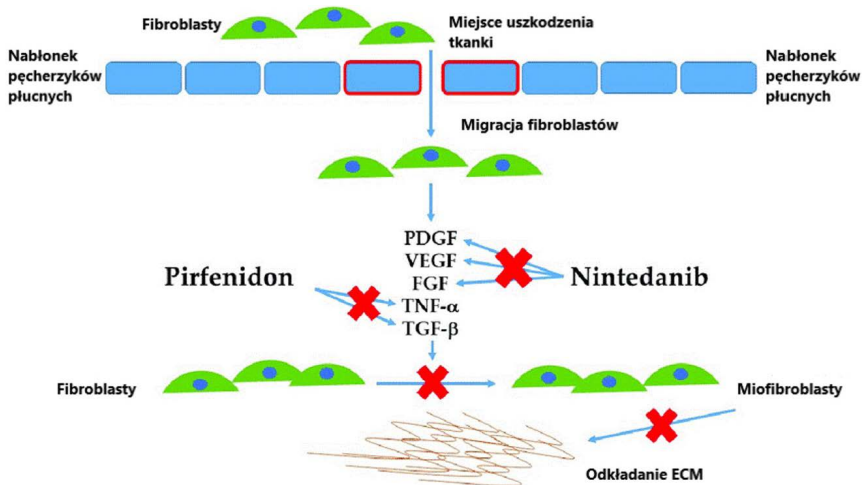
Skuteczność pirfenidonu została udowodniona w 3 dużych badaniach randomizowanych z grupą kontrolną: CAPACITY-1 (344 pacjentów), CAPACITY-2 (435 pacjentów) ^[22] i ASCEND (555 pacjentów) ^[23]. Efekty leczenia zbadano po 18 (CAPACITY-1, CAPACITY-2) i 13 (ASCEND) miesiącach. Bezpośrednie wyniki badań oraz analizy zbiorcze pokazały, że pirfenidon zmniejsza o 48% ryzyko zgonu z powodu IPF, zmniejsza

o 48% ryzyko nieplanowanej hospitalizacji z powodów oddechowych w ujęciu rocznym. Pirfenidon spowalnia progresję choroby zmniejszając spadek VC, dystansu przebytego w teście sześciominutowego marszu (ang. 6 minute walk test, 6MWT) oraz zmniejsza progresję duszności [7,22,24–28].

Analiza zbiorcza chorych poddanych badaniu RECAP (przedłużona obserwacja pacjentów którzy zakończyli badania CAPACITY), ASCEND, CAPACITY i chorych w szpitalnej bazie danych (Inova Fairfax Hospital database) sugeruje, że pirfenidon wydłuża średnie przeżycie chorych na IPF o 2,5 roku (z 6,2 do 8,7 lat) [29].

Drugim stosowanym lekiem jest nintedanib, inhibitor kinaz tyrozynowych związanych z transdukcją sygnału FGF, PDGF, VEGF- chemokin uczestniczących w rozwoju IPF. Hamuje on proliferację fibroblastów i ich transformację do miofibroblastów odpowiedzialnych za włóknienie [30]. Badania INPULSIS-1, INPULSIS-2 (łącznie 1066 badanych, efekt leczenia badano po 13 miesiącach) wykazały, że nintedanib istotnie spowalnia postęp choroby, zmniejszając roczny spadek FVC [7,31,32].

Obecnie nie zaleca się łączenia dwóch powyższych leków w terapii, gdyż nie ma wystarczających danych potwierdzających, że takie połączenie przyniesie korzyść chorym [7]. Pomimo udowodnionej skuteczności terapii farmakologicznej, jej efekty nie są satysfakcjonujące. Leczenie spowalnia postęp choroby lecz jej nie zatrzymuje. Dodatkowo część pacjentów nie odpowiada na leczenie, a inni nie mogą przyjmować leku ze względu na współistniejące choroby nerek, czy wątroby [33].



Rycina 2. Zarówno pirfenidon jak i nintedanib hamują włóknienie płuc poprzez modyfikację aktywności fibroblastów i miofibroblastów. ECM- extracellular matrix, macierz pozakomórkowa [34].

4. Potencjalne nowe leki na IPF

Obecnie bada się wiele cząsteczek, które w przyszłości mogą stać się skutecznymi lekami na idiopatyczne włóknienie płuc. Rekombinowana ludzka pentraksyna 2, pamrevlumab, inhibitor fosfodiesterazy 4B są oceniane w badaniach fazy 3. Fezagepras, GLPG1205, omipalisib, inhibitor galektyny 3 mają interesujące potencjalne mechanizmy działania i wykazują obiecujące właściwości we wczesnych badaniach klinicznych i w badaniach na modelach zwierzęcych. Inhibitory autotaksyny, pomimo ostatnich niepowodzeń w badaniu klinicznym ISABELA 1 i ISABELA 2 nadal są badane jako obiecujące leki na IPF.

4.1. Rekombinowana ludzka pentraksyna 2

Pentraksyna 2 (PTX2) białko należące do rodziny pentraksyn, w której skład wchodzi między innymi białko C reaktywne (ang. C-reactive protein, CRP) nazywane też pentraksyną 1. Pentraksyna jest produkowana przez hepatocyty i wydzielana do krwi, gdzie jej poziom jest względnie stały w przeciwieństwie do poziomu CRP [35]. PTX2 wykazuje plejotropowe działanie na układ odpornościowy i proces naprawy uszkodzonych tkanek: hamuje adhezję neutrofilów do białek macierzy pozakomórkowej i ich przechodzenie z krwi do tkanek, hamuje różnicowanie monocytów do fibrocytów, hamuje aktywność profibrotycznych makrofagów, aktywuje dopełniacz i stymuluje fagocytozę szczątków komórkowych [35,36] oraz hamuje produkcję TGFβ [37].

Zaobserwowano, że poziom PTX2 w surowicy jest obniżony u chorych z IPF i koreluje z ciężkością choroby [37], co w połączeniu z jej funkcją w ustroju sugeruje, że może być ona skutecznym środkiem hamującym nieprawidłowy proces naprawczy w płucach prowadzący do włóknienia.

W badaniu klinicznym 1 fazy 21 pacjentów z IPF otrzymywało rekombinowaną ludzką pentraksynę 2 (ang. Recombinant Human Pentraxin-2, rhPTX-2) lub placebo we wlewach dożylnych. Lek był dobrze tolerowany i zaobserwowano korzystny trend w FVC i 6MWT [38]. Badanie 2 fazy trwające 28 tygodni na próbie 117 pacjentów z IPF wykazało wolniejsze pogorszenie funkcji płuc u chorych przyjmujących rhPTX-2: FVC zmniejszał się wolniej w grupie badanej zarówno u chorych przyjmujących pirfenidon czy nintedanib jak i u nieprzyjmujących tego leczenia, dystans 6MWT uległ mniejszemu skróceniu w grupie badanej u nieprzyjmujących pirfenidonu/nintedanibu [39]. 111 pacjentów zdecydowało się wziąć udział w przedłużeniu

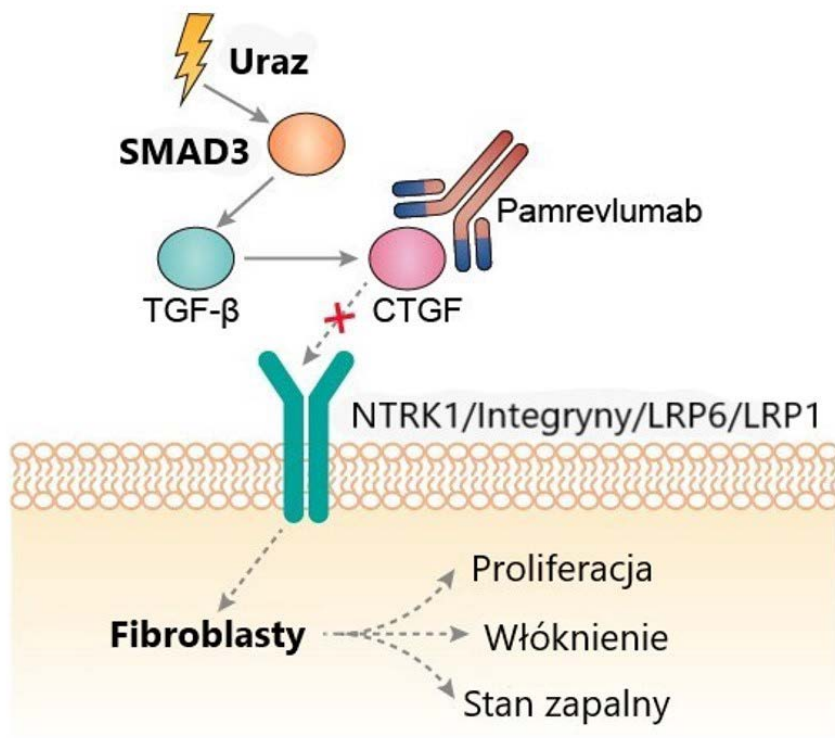
badania prowadzonym metodą otwartej próby. Zaobserwowano utrzymujący się efekt terapeutyczny w stosunku do FVC i 6MWT w 76 tygodniu badania ^[40]. Dane obejmujące 128 tygodni badania pokazują, że lek jest dobrze tolerowany i sugerują efekt terapeutyczny ^[41]. Obecnie trwa badanie kliniczne fazy 3-STARSCAPE na próbie 665 chorych które ma ocenić skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rhPTX-2 ^[42].

4.2. Pamrevlumab

Pamrevlumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu tkanki łącznej (ang. connective tissue growth factor, CTGF) ^[43].

Czynnik wzrostu tkanki łącznej to cytokina stymulująca proliferację komórek oraz wykazująca właściwości profibrotyczne, jest głównym mediato-rem pośredniczącym w stymulacji włóknienia płuc przez TGFβ ^[44]. Mechanizm działania pamrevlumabu przedstawia rycina 3.

Badanie fazy 2 prowadzone metodą otwartej próby na grupie 90 chorych z IPF wykazało, że lek jest dobrze tolerowany. Pamrevlumab był podawany we wlewie dożylnym co 3 tygodnie przez 45 tygodni, zaobserwowane w tym czasie działania niepożądane były w większości łagodne- kaszel, zmęczenie, duszność, zakażenie górnych dróg oddechowych ^[45]. Kolejne badanie fazy 2 (PRAISE)- randomizowane z podwójnie ślełą próbą i placebo miało zweryfikować skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pamrevlumabu na grupie 103 badanych przyjmujących lek co 3 tygodnie w dożylnych infuzjach przez 48 tygodni. Potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa leku i wykazano, że pamrevlumab zmniejszył tempo spadku FVC w grupie badanej o 60%. W grupie badanej zanotowano 3-krotnie mniejszy odsetek progresji choroby (10,0% względem 31,4%), definiowanej jako spadek FVC $\geq 10\%$ wartości należnej albo zgon. Zaobserwowano także mniejszą progresję włóknienia na obrazach HRCT u chorych leczonych pamrevlumabem⁴⁶. Obecnie trwa badanie fazy 3- ZEPHYRUS I które ma zweryfikować te pozytywne doniesienia na większej próbie 356 pacjentów, szacowany czas zakończenia badania to czerwiec 2024 ^[47].



Rycina 3. Pamrevlumab wiąże CTGF, hamując włóknienie stymulowane przez TGFβ [48].

4.3. Syntetyczny analog kwasu tłuszczowego- Fezagepras (Setogepram)

GPR84 i GPR40 są receptorami sprzężonym z białkiem G, aktywowanymi przez średnio-łańcuchowe kwasy tłuszczowe. GPR40 może być aktywowany przez długołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Duża ekspresja tego receptora występuje w granulocytach i komórkach nieswoistego układu odpornościowego. Wykazano, że aktywność GPR40 zmniejsza proces włóknienia w wielu tkankach w tym w płucach, wykazano jego przeciwzapalne działanie [49–51].

PBI-4050 (Fezagepras) jest lekiem będącym doustnym antagonistą receptorów GPR84 z komponentą agonistyczną receptora GPR40 o działaniu przeciwzapalnym i antyfibrotycznym [50,52]. PBI-4050 miał wpływ na zmniejszenie ekspresji markerów włóknienia: białka alfa aktyna mięśni gładkich (ang. alpha-Smooth Muscle Actin, ASMA), kolagenu typu I i CTGF w odpowiedzi na TGF-β [50].

Zakończyły się badania kliniczne drugiej fazy (prowadzone metodą otwartej próby) w których udział wzięło 41 pacjentów cierpiących na IPF z czego 9 przyjmowało jedynie PBI-4050, 16 PBI-4050 w połączeniu z pirfenidonem, 16 PBI-4050 w połączeniu z nintedanibem. Po 12 tygodniach terapii, nie zanotowano statystycznie istotnej zmiany FVC w grupie pacjentów przyjmujących PBI-4050 samodzielnie lub w połączeniu z nintedanibem. Odnotowano statystycznie istotny niewielki spadek FVC w grupie leczonej PBI-4050 w połączeniu z pirfenidonem co wskazuje na wystąpienie interakcji pomiędzy tymi substancjami [53].

4.4. Selektywny antagonistą GPR84- GLPG1205

Lek zbadano w randomizowanym badaniu klinicznym 2 fazy z podwójną ślepą próbą i kontrolną grupą przyjmującą placebo (68 uczestników). Po 26 tygodniach terapii odnotowano mniejszy spadek FVC w grupie przyjmującej lek w porównaniu z placebo. Pojemność płuc mierzona obrazowo w przypadku GLPG1205 zmieniła się o -58,3 mL (całe płuco) i -33,7 mL (dolne płaty), dla porównania w grupie placebo objętość całych płuc mierzona obrazowo zmieniła się o -262,7 mL, a objętość dolnych płatów o -135,5 mL. W grupie GLPG1205 wystąpiło więcej poważnych zdarzeń niepożądanych i wynikającego z nich przerywania leczenia [54].

4.5. Inhibitor galektyny 3- GB0139

Niektóre lektyny w tym galektyna 3 (Gal-3) wykazują działanie profibrotyczne. Gal-3 wiąże znajdujące się na powierzchni komórek receptory dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor, EGF), które mają działanie promitotyczne dla fibroblastów i antyapoptyczne, bierze także udział w szlaku TGF- β [55–57]. Na modelu zwierzęcym odnotowano zwiększoną liczbę zawierających galektynę makrofagów śródmiąższowych i pęcherzykowych. Gal-3 stymulowała migrację i syntezę kolagenu przez fibroblasty oraz syntezę czynnika martwicy nowotworów i interleukiny 8 w makrofagach [58].

GB0139 jest wziewnym drobnocząsteczkowym inhibitorem Gal-3, który zmniejsza włóknienie zależne od TGF- β [58–60]. Przeprowadzono badania fazy klinicznej 1/2a. randomizowane, wielośrodkowe z podwójną ślepą próbą i kontrolną grupą placebo. W czasie 14 dniowego badania w których udział wzięło 36 pacjentów GB0139 okazał się być bezpiecznym i dobrze

tolerowanym przez pacjentów lekiem, który nie powodował tak licznych działań niepożądanych jak doustna terapia pirfenidonem lub nintedanibem [60]. GALACTIC-1 to nazwa drugiej fazy badań klinicznych GB0139, przeprowadzanych docelowo z udziałem 426 pacjentów przez 52 tygodnie. Ma za zadanie ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wziewnej terapii GB0139 [61].

4.6. Inhibitor fosfodiesterazy 4B- BI 1015550

BI 1015550 to selektywny inhibitor fosfodiesterazy 4B (PDE4B) hamujący włóknienie i wykazujący właściwości przeciwzapalne. Hamuje stymulowane przez TGFβ powstawanie miofibroblastów i produkcję białek macierzy pozakomórkowej oraz ogranicza proliferację fibroblastów w odpowiedzi na działanie interleukiny 1β i czynnika wzrostu fibroblastów. Jego działanie przeciwzapalne wiąże się z hamowaniem syntezy TNFα w odpowiedzi na stymulację lipopolisacharydem (LPS). Badania *in vitro* na fibroblastach pochodzących od pacjentów z IPF wykazały silne działanie synergistyczne z nintedanibem w hamowaniu ich proliferacji [62].

Badanie 2 fazy oceniło skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitora PDE4B na próbie 147 pacjentów z IPF. Wśród pacjentów nie przyjmujących terapii antyfibrotycznej (pirfenidon/nintedanib) odnotowano wzrost FVC wynoszący +5,7 ml u przyjmujących BI 1015550 w porównaniu do spadku FVC o -81,7 ml w grupie kontrolnej. U pacjentów przyjmujących terapię antyfibrotyczną zmiana FVC wynosi odpowiednio +2,7 ml w grupie badanej i -59,2 ml w grupie kontrolnej po 12 tygodniach terapii. W tym badaniu lek okazał się skuteczny w zapobieganiu spadku FVC. Najczęstszym działaniem niepożądanym okazała się biegunka, lek był ogólnie dobrze tolerowany [63]. Po tych obiecujących wynikach rozpoczęto badanie fazy 3 w którym planuje się zweryfikować skuteczność leku na próbie 963 chorych z IPF, wyników badania można spodziewać się w 2024 roku [64].

4.7. Omipalisib- inhibitor PI3K i mTOR

Inhibitory ścieżki kinazy 3-fosfatidyloinozytolu (PI3K)/kinazy mTOR wykorzystywane są w leczeniu stanów, w których dochodzi do nadmiernej proliferacji komórek i zaburzeń mechanizmu apoptozy. Wydaje się więc zasadne wykorzystanie właściwości proapoptycznych i antyproliferacyjnych inhibitorów szlaku PI3K/mTOR również w leczeniu IPF [18,65]. Ścieżka PI3K/

mTOR jest zaangażowana w zwiększanie proliferacji, przeżycia i różnicowania fibroblastów w odpowiedzi na mediatory ^[65]. Zwiększona aktywność fibroblastów jest jedną z głównych przyczyn rozwoju i postępu IPF.

Badania *in vitro* na tkance płucnej chorych na IPF wykazują, że zasadne jest rozpoczęcie badań klinicznych eksplorujących wpływ omipalisibu na chorych na IPF ^[66]. Obecnie prowadzone jest badanie 1 fazy ^[67].

4.8. Inhibitory autotaksyny

Autotaksyna (ang. autotaxin, ATX) jest enzymem o aktywności lizofosfolipazy D, który katalizuje hydrolizę pozakomórkowej lizofosfatydylocholine (ang. lysophosphatidylcholine, LPC) do kwasu lizofosfatydowego (ang. lysophosphatidic acid, LPA) i choliny ^[68]. ATX wykazuje ekspresję w nabłonku oskrzeli i makrofagach płucnych. Zaobserwowano zwiększenie jej poziomu w IPF ^[69]. LPC jest cząsteczką sygnałową oddziaływującą na komórki poprzez 6 receptorów związanych z białkiem G (LPA1-6), efektem działania jest zwiększona proliferacja komórek i produkcja cytokin. LPC ma działanie profibrotyczne ^[3].

Ziritaksestat (GLPG1690) jest stosowanym doustnie inhibitorem ATX, który ma zmniejszyć produkcję LPA w tkance płucnej i przez to zahamować włóknienie. Wynik badania fazy 2a na próbie 23 chorych wykazał, że częstość działań niepożądanych jest porównywalna w grupie badanej i kontrolnej ^[70]. W listopadzie 2018 roku rozpoczęły się badania kliniczne fazy 3- ISABELA1 (525 pacjentów) i ISABELA2 (781 pacjentów), które miały zbadać skuteczność Ziritaksestatu w ciągu 52 tygodni leczenia na podstawie oceny tempa spadku FVC ^[71]. W lutym 2021 roku badanie zostało zakończone przedwcześnie, gdyż ryzyko wynikające z terapii przewyższało potencjalne korzyści ^[72-74].

Kolejnym badanym inhibitorem autotaksyny jest przyjmowany doustnie BBT-877. Prowadzone są badania fazy 1 oceniające bezpieczeństwo na próbie odpowiednio 88 ^[75] i 24 ^[76] zdrowych osobach. Badania zostały zakończone lecz wyników jeszcze nie opublikowano. Rozpoczęło się także badanie fazy 2 na próbie 120 chorych ^[77].

W maju 2022 roku rozpoczęło się badanie kliniczne 2 fazy-RESPIRARE oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Cudetaksestatu (BLD-0409). Około 200 chorych na IPF będzie przyjmować lek, po 26 tygodniach terapii zostanie ocenione tempo zmiany FVC ^[78].

Pomimo rozczarowujących wyników badania ziritaksestatu nie należy przerywać eksplorowania tej potencjalnie nowej grupy leków na IPF. Wyniki

badania ISABELA 1 i ISABELA 2 nie zostały opublikowane i nie wiadomo co dokładnie było przyczyną ich przerwania- mała skuteczność leczenia czy nasilone działania niepożądane. Bez względu na to nie należy zakładać, że te cechy są wspólne dla wszystkich leków z tej grupy. Prowadzone obecnie badania nad nowymi cząsteczkami hamującymi autotaksynę dostarczają w przyszłości nowych kandydatów do analizy pod kątem ich skuteczności i bezpieczeństwa i nie powinno się ich odrzucać ze względu na niepowodzenie jednego leku.

4.9. N-acetylocysteina (NAC)

N-acetylocysteina to powszechnie stosowany lek mukolityczny działający poprzez rozbijanie mostków disiarczkowych w polipeptydach śluzu, zmniejszając jego lepkość. W przeszłości stosowano NAC w leczeniu IPF opierając się na jego dodatkowych mechanizmach działania: NAC zwiększa syntezę antyoksydacyjnego glutationu i hamuje włóknienie. Badanie PANTHER porównało wpływ samej NAC, NAC+ azatiopryna+prednizon i placebo na funkcję płuc u chorych z IPF. Okazało się, że potrójna terapia zwiększa śmiertelność a monoterapia NAC ma efekt porównywalny z placebo. Dokonano badania polimorfizmu genu TOLLIP i MUC5B na kohorcie uczestniczącej w badaniu PANTHER. Zaobserwowano związek między genotypem genu TOLLIP a odpowiedzią na leczenie NAC. Pacjenci o genotypie rs3750920 TT odpowiadali na leczenie NAC, a u chorych z genotypem CT leczenie NAC było porównywalne z podawaniem placebo. Z kolei u pacjentów z genotypem CC NAC działała niekorzystnie. Genotyp TT występuje u 25% pacjentów z IPF, stanowią więc oni istotną grupę, którym terapia może przynieść potencjalne korzyści.

Powyższe przesłanki doprowadziły do rozpoczęcia badania PRECISIONS, które sprawdzi odpowiedź 200 chorych na IPF z genotypem rs3750920 TT na leczenie NAC przez 24 miesiące [79].

5. Dyskusja i wnioski

Obecnie stosowane leczenie chorych na IPF jest skuteczne w istotnym spowolnieniu przebiegu choroby, lecz jego efekty nie są satysfakcjonujące- leczenie pirfenidonem średnio wydłuża życie chorych o 2,5 roku. Ze względu na to, że do stosowania dopuszczone są tylko 2 leki hamujące włóknienie część pacjentów z chorobami współistniejącymi- ciężką niewydolnością nerek

czy wątroby z powodu przeciwwskazań do stosowania pirfenidonu/nintedanibu pozostaje bez alternatywy w leczeniu IPF. Również nasilone działania niepożądane (nudności, wymioty, biegunka) przyczyniają się do przerwania terapii. Istnieje więc zapotrzebowanie na nowe leki o różnym profilu farmakokinetycznym, słabo wyrażonych działaniach niepożądanych i potencjale działania synergistycznego z już stosowanymi środkami.

Trwające badania nad etiopatogenezą IPF w szczególności nad podłożem genetycznym i mediatorami uczestniczącymi w rozwoju i postępowaniu choroby dostarczają nowych potencjalnych punktów uchwytu dla leków. Tylko niewielki odsetek cząsteczek przechodzi pozytywnie badania kliniczne i jest zatwierdzany do stosowania. By poprawić skuteczność należy zwiększyć standaryzację w obrębie badań przedklinicznych co stworzy możliwość porównywania efektywności cząsteczek i typowania najlepszych kandydatów do badań klinicznych. Drugim problemem, który spowalnia rozwój farmakologii IPF jest niedoskonałość modelu zwierzęcego IPF. Najpowszechniej stosuje się włóknienie płuc myszy wyindukowane podaniem bleomycyny. Jest to choroba rozwijająca się gwałtownie, w której zapalenie poprzedza włóknienie, i która samorzutnie ustępuje 21-28 dni po prowokacji z użyciem bleomycyny co istotnie różni ją od przewlekłego, postępującego schorzenia jakim jest idiopatyczne włóknienie płuc^[62]. Stworzenie nowych modeli zwierzęcych IPF odpowiadających różnym aspektom etiopatogenetycznym choroby (podłoże genetyczne i mikrouszkodzenia) i stosowanie kilku z nich jednocześnie przy ocenie skuteczności leków, z pomiarem wystandaryzowanych parametrów powinno wyselekcjonować cząsteczki o największej szansie sukcesu w badaniach klinicznych. Kolejnym ważnym aspektem jest oznaczanie polimorfizmów genów u chorych poddawanych badaniom klinicznym. Zaobserwowano że obecność specyficznych mutacji wpływa na przebieg choroby-polimorfizm rs35705950 genu MUC5B stanowi czynnik predykcyjny łagodniejszego przebiegu IPF, z kolei polimorfizm genu TOLLIP jak wspomniano wyżej odpowiada za zmienną odpowiedź chorych z różnym genotypem na leczenie NAC. Praktyka oznaczania polimorfizmów genów w badaniach klinicznych pozwoli wyselekcjonować grupy chorych najlepiej odpowiadających na leczenie i takie, dla których jest ono obojętne lub nawet szkodliwe. Pozwoli to włączyć do praktyki leczenia IPF cząsteczki, które w innym razie zostałyby odrzucone w fazie badań klinicznych.

Przeszłość leczenia IPF ale także innych chorób należy do spersonalizowanej medycyny, która dobiera leczenie nie tylko na podstawie rozpoznania,

ale po dokładnej ocenie występujących u chorego czynników genetycznych i środowiskowych wpływających na przebieg choroby i odpowiedź na terapię.

Referencje

- [1] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL.
- [2] Spagnolo P, Kropski JA, Jones MG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development. *Pharmacol Ther.* 2021;222. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107798.
- [3] Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clinical Respiratory Journal.* 2022;16(2):84-96. doi:10.1111/crj.13466.
- [4] Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018;19(1). doi:10.1186/s12931-018-0730-2.
- [5] Mandoli GE, De Carli G, Pastore MC, et al. Right cardiac involvement in lung diseases: a multimodality approach from diagnosis to prognostication. *J Intern Med.* 2021;289(4):440-449. doi:10.1111/joim.13179.
- [6] Chung JH, Goldin JG. Interpretation of HRCT Scans in the Diagnosis of IPF: Improving Communication Between Pulmonologists and Radiologists. *Lung.* 2018;196(5):561-567. doi:10.1007/s00408-018-0143-5.
- [7] Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis – 2021 update. Full-length version. *Respir Med Res.* 2023;83:100948. doi:10.1016/j.resmer.2022.100948.
- [8] Yang I v., Fingerlin TE, Evans CM, Schwarz MI, Schwartz DA. MUC5B and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(Supplement 2):S193-S199. doi:10.1513/AnnalsATS.201503-110AW.

- [9] Okuda K, Chen G, Subramani DB, et al. Localization of Secretory Mucins MUC5AC and MUC5B in Normal/Healthy Human Airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(6):715-727. doi:10.1164/rccm.201804-0734OC.
- [10] Faruque M, Wanschers M, Ligtenberg AJ, Laine ML, Bikker FJ. A review on the role of salivary MUC5B in oral health. *J Oral Biosci*. 2022;64(4):392-399. doi:10.1016/j.job.2022.09.005.
- [11] WICKSTRÖM C, DAVIES JR, ERIKSEN G v., VEERMAN ECI, CARLSTEDT I. MUC5B is a major gel-forming, oligomeric mucin from human salivary gland, respiratory tract and endocervix: identification of glycoforms and C-terminal cleavage. *Biochemical Journal*. 1998;334(3):685-693. doi:10.1042/bj3340685.
- [12] Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, et al. MUC5B Promoter Polymorphism and Interstitial Lung Abnormalities. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(23):2192-2200. doi:10.1056/NEJMoa1216076.
- [13] Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. Association Between the MUC5B Promoter Polymorphism and Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *JAMA*. 2013;309(21):2232. doi:10.1001/jama.2013.5827.
- [14] Ley B, Collard H. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. Published online November 2013:483. doi:10.2147/CLEP.S54815.
- [15] Newton CA, Oldham JM, Ley B, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *European Respiratory Journal*. 2019;53(4):1801641. doi:10.1183/13993003.01641-2018.
- [16] Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *European Respiratory Journal*. 2016;48(6):1710-1720. doi:10.1183/13993003.00308-2016.
- [17] Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. TOLLIP , MUC5B , and the Response to N -Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(12):1475-1482. doi:10.1164/rccm.201505-1010OC.

- [18] Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *J Pathol.* 2013;229(2):298-309. doi:10.1002/path.4104.
- [19] Lv Q, Wang J, Xu C, Huang X, Ruan Z, Dai Y. Pirfenidone alleviates pulmonary fibrosis in vitro and in vivo through regulating Wnt/GSK-3 β / β -catenin and TGF- β 1/Smad2/3 signaling pathways. *Molecular Medicine.* 2020;26(1):49. doi:10.1186/s10020-020-00173-3.
- [20] Guo J, Yang Z, Jia Q, Bo C, Shao H, Zhang Z. Pirfenidone inhibits epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis in the rat silicosis model. *Toxicol Lett.* 2019;300:59-66. doi:10.1016/j.toxlet.2018.10.019.
- [21] Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014;58:13-19. doi:10.1016/j.ejps.2014.02.014.
- [22] King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(22):2083-2092. doi:10.1056/NEJMoa1402582.
- [23] Vancheri C, du Bois RM. A progression-free end-point for idiopathic pulmonary fibrosis trials: lessons from cancer. *European Respiratory Journal.* 2013;41(2):262-269. doi:10.1183/09031936.00115112.
- [24] Nathan SD, Costabel U, Albera C, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and more advanced lung function impairment. *Respir Med.* 2019;153:44-51. doi:10.1016/j.rmed.2019.04.016.
- [25] Glassberg MK, Wijsenbeek MS, Gilberg F, Petzinger U, Kirchgassler KU, Albera C. Effect of pirfenidone on breathlessness in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal.* 2019;54(3):1900399. doi:10.1183/13993003.00399-2019.
- [26] Nathan SD, Costabel U, Glaspole I, et al. Efficacy of Pirfenidone in the Context of Multiple Disease Progression Events in Patients

- With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2019;155(4):712-719. doi:10.1016/j.chest.2018.11.008.
- [27] Ley B, Swigris J, Day B mo, et al. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):756-761. doi:10.1164/rccm.201701-0091OC.
- [28] Vancheri C, du Bois RM. A progression-free end-point for idiopathic pulmonary fibrosis trials: lessons from cancer. *European Respiratory Journal*. 2013;41(2):262-269. doi:10.1183/09031936.00115112.
- [29] Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(3-b Suppl):S17-S24. doi:10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s17.
- [30] Wollin L, Mailliet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and Anti-inflammatory Activity of the Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014;349(2):209-220. doi:10.1124/jpet.113.208223.
- [31] Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):178-185. doi:10.1164/rccm.201503-0562OC.
- [32] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22):2071-2082. doi:10.1056/NEJMoa1402584.
- [33] Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *European Respiratory Review*. 2019;28(153):190021. doi:10.1183/16000617.0021-2019.
- [34] Shumar JN, Chandel A, King CS. Antifibrotic Therapies and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD): Building on INBUILD. *J Clin Med*. 2021;10(11):2285. doi:10.3390/jcm10112285.

- [35] Pilling D, Gomer RH. The Development of Serum Amyloid P as a Possible Therapeutic. *Front Immunol.* 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02328.
- [36] Cox N, Pilling D, Gomer RH. Serum amyloid P: a systemic regulator of the innate immune response. *J Leukoc Biol.* 2014;96(5):739-743. doi:10.1189/jlb.1MR0114-068R.
- [37] Murray LA, Chen Q, Kramer MS, et al. TGF-beta driven lung fibrosis is macrophage dependent and blocked by Serum amyloid P. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(1):154-162. doi:10.1016/j.biocel.2010.10.013.
- [38] van den Blink B, Dillingh MR, Ginns LC, et al. Recombinant human pentraxin-2 therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: safety, pharmacokinetics and exploratory efficacy. *European Respiratory Journal.* 2016;47(3):889-897. doi:10.1183/13993003.00850-2015.
- [39] Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *JAMA.* 2018;319(22):2299. doi:10.1001/jama.2018.6129.
- [40] Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, et al. Long-term treatment with recombinant human pentraxin 2 protein in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):657-664. doi:10.1016/S2213-2600(19)30172-9.
- [41] Raghu G, Hamblin MJ, Brown AW, et al. Long-term evaluation of the safety and efficacy of recombinant human pentraxin-2 (rhPTX-2) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an open-label extension study. *Respir Res.* 2022;23(1):129. doi:10.1186/s12931-022-02047-0.
- [42] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04552899.
- [43] Kaplon H, Muralidharan M, Schneider Z, Reichert JM. Antibodies to watch in 2020. *MAbs.* 2020;12(1). doi:10.1080/19420862.201.1703531.

- [44] Effendi WI, Nagano T. Connective Tissue Growth Factor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Breaking the Bridge. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6064. doi:10.3390/ijms23116064.
- [45] Raghu G, Scholand MB, de Andrade J, et al. FG-3019 anti-connective tissue growth factor monoclonal antibody: results of an open-label clinical trial in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal.* 2016;47(5):1481-1491. doi:10.1183/13993003.01030-2015.
- [46] Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):25-33. doi:10.1016/S2213-2600(19)30262-0.
- [47] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03955146.
- [48] Pamrevlumab Overview. Accessed February 13, 2023. <https://www.creativebiolabs.net/pamrevlumab-overview.htm>.
- [49] Grundmann M, Bender E, Schamberger J, Eitner F. Pharmacology of Free Fatty Acid Receptors and Their Allosteric Modulators. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1763. doi:10.3390/ijms22041763.
- [50] Gagnon L, Leduc M, Thibodeau JF, et al. A Newly Discovered Antifibrotic Pathway Regulated by Two Fatty Acid Receptors. *Am J Pathol.* 2018;188(5):1132-1148. doi:10.1016/j.ajpath.2018.01.009.
- [51] Fujita T, Matsuoka T, Honda T, Kabashima K, Hirata T, Narumiya S. A GPR40 Agonist GW9508 Suppresses CCL5, CCL17, and CXCL10 Induction in Keratinocytes and Attenuates Cutaneous Immune Inflammation. *Journal of Investigative Dermatology.* 2011;131(8):1660-1667. doi:10.1038/jid.2011.123.
- [52] Lovgren AK, Kovacs JJ, Xie T, et al. β -Arrestin Deficiency Protects Against Pulmonary Fibrosis in Mice and Prevents Fibroblast Invasion of Extracellular Matrix. *Sci Transl Med.* 2011;3(74). doi:10.1126/scitranslmed.3001564.
- [53] Khalil N, Manganas H, Ryerson CJ, et al. Phase 2 clinical trial of PBI-4050 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal.* 2019;53(3):1800663. doi:10.1183/13993003.00663-2018.

- [54] Strambu IR, Seemayer CA, Fagard LMCA, et al. GLPG1205 for idiopathic pulmonary fibrosis: a Phase 2 randomised placebo-controlled trial. *European Respiratory Journal*. Published online November 3, 2022;2201794. doi:10.1183/13993003.01794-2022.
- [55] Delaine T, Collins P, MacKinnon A, et al. Galectin-3-Binding Glycomimetics that Strongly Reduce Bleomycin-Induced Lung Fibrosis and Modulate Intracellular Glycan Recognition. *ChemBioChem*. 2016;17(18):1759-1770. doi:10.1002/cbic.201600285.
- [56] Li L cheng, Li J, Gao J. Functions of Galectin-3 and Its Role in Fibrotic Diseases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014;351(2):336-343. doi:10.1124/jpet.114.218370.
- [57] Schramm F, Schaefer L, Wygrecka M. EGFR Signaling in Lung Fibrosis. *Cells*. 2022;11(6):986. doi:10.3390/cells11060986.
- [58] Cao H, Wang C, Chen X, et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling suppresses myofibroblast differentiation of lung resident mesenchymal stem cells and pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):13644. doi:10.1038/s41598-018-28968-9.
- [59] Henderson WR, Chi EY, Ye X, et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin/CREB binding protein (CBP) signaling reverses pulmonary fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(32):14309-14314. doi:10.1073/pnas.1001520107.
- [60] Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, et al. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2021;57(5):2002559. doi:10.1183/13993003.02559-2020.
- [61] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03832946.
- [62] Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, Nickolaus P. BI 1015550 is a PDE4B Inhibitor and a Clinical Drug Candidate for the Oral Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.838449.
- [63] Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(23):2178-2187. doi:10.1056/NEJMoa2201737.

- [64] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05321069.
- [65] Platé M, Guillotin D, Chambers RC. The promise of mTOR as a therapeutic target pathway in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*. 2020;29(157):200269. doi:10.1183/16000617.0269-2020.
- [66] Mercer PF, Woodcock H v, Eley JD, et al. Exploration of a potent PI3 kinase/mTOR inhibitor as a novel anti-fibrotic agent in IPF. *Thorax*. 2016;71(8):701-711. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207429.
- [67] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01725139.
- [68] Jia Y, Li Y, Xu XD, Tian Y, Shang H. Design and Development of Autotaxin Inhibitors. *Pharmaceuticals*. 2021;14(11):1203. doi:10.3390/ph14111203.
- [69] Oikonomou N, Mouratis MA, Tzouveleakis A, et al. Pulmonary Autotaxin Expression Contributes to the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(5):566-574. doi:10.1165/rcmb.2012-0004OC.
- [70] Maher TM, van der Aar EM, van de Steen O, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):627-635. doi:10.1016/S2213-2600(18)30181-4.
- [71] Maher TM, Kreuter M, Lederer DJ, et al. Rationale, design and objectives of two phase III, randomised, placebo-controlled studies of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, in idiopathic pulmonary fibrosis (ISABELA 1 and 2). *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000422. doi:10.1136/bmjresp-2019-000422.
- [72] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03733444.
- [73] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03711162.
- [74] Gilead. Accessed February 16, 2023. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/2/galapagos-and-gilead-discontinue-isabela-phase-3-trials-in-ipf>.
- [75] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03830125.
- [76] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04138849.

- [77] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05483907.
- [78] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05373914.
- [79] Podolanczuk AJ, Kim JS, Cooper CB, et al. Design and rationale for the prospective treatment efficacy in IPF using genotype for NAC selection (PRECISIONS) clinical trial. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):475. doi:10.1186/s12890-022-02281-8.

DIAGNOSTYKA IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC - PRZEGLĄD OBECNIE STOSOWANYCH METOD I WYBRANYCH TECHNIK INNOWACYJNYCH

Witold Kimla¹, Daniel Kiełtyka¹, Natalia Hajok¹, Paweł Łajczak¹

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

Abstrakt: Idiopatyczne włóknienie płuc(ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) to przewlekła, postępująca choroba prowadząca do nieodwracalnego uszkodzenia tkanki płucnej. Do rozpoznania IPF konieczny jest obraz w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości(ang. high resolution computed tomography, HRCT) oraz badanie histopatologiczne gdy obraz HRCT nie jest rozstrzygający. Wymagane jest wykluczenie innych przyczyn włóknienia płuc. Biopsja płuca wiąże się z ryzykiem zaostżenia IPF i poważnymi powikłaniami które w tej grupie chorych występują częściej. Istnieje zapotrzebowanie na nowe narzędzia ułatwiające postawienie rozpoznania i określenie rokowania. Celem pracy jest zaprezentowanie wybranych innowacyjnych metod które mogą zostać wykorzystane do diagnostyki i monitorowania leczenia IPF w przyszłości. Obecnie badane są cząsteczki mikro-RNA zawarte w egzosomach. Istnieje potencjalny profil miRNA charakterystyczny dla IPF, który mógłby być przydatny w diagnostyce choroby. Nowe metody diagnostyki obrazowej takie jak PET/TK i SPECT za pomocą swoistych znaczników pozwalają zobrazować miejsca włóknienia tkanki płucnej. Bada się uzyskane obrazy jako markery prognostyczne szybko postępującego IPF. Odkrywane na nowo są proste wskaźniki takie jak BMI które również mogą być pomocne w ustaleniu rokowania. Wprowadzenie nowych narzędzi diagnostycznych do schematów postępowania dotyczących IPF umożliwi wcześniejsze rozpoznanie choroby i wyselekcjonowanie chorych z dużym ryzykiem ciężkiego przebiegu w celu kierowania ich do badań klinicznych oraz transplantacji płuc.

Słowa kluczowe: idiopatyczne włóknienie płuc, IPF, diagnostyka, PET

Abstract: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive disease leading to irreversible damage to the lung tissue. A high resolution computed tomography (HRCT) image and histopathological examination are necessary for the diagnosis of IPF, when the HRCT image is inconclusive. Exclusion of other causes of pulmonary fibrosis is required. Lung

biopsy is associated with the risk of exacerbation of IPF and serious complications, which are more common in this group of patients. There is a need for new tools to facilitate diagnosis and prognosis. Currently, micro-RNA molecules contained in exosomes are being studied. There is a potential miRNA profile specific to IPF that could be useful in diagnosing the disease. New methods of imaging diagnostics, such as PET/CT and SPECT, using specific markers, allow to visualize places of lung tissue fibrosis. The obtained images are studied as prognostic markers of rapidly progressing IPF. Simple indicators such as BMI are being rediscovered and can also be helpful in determining the prognosis. The introduction of new diagnostic tools to IPF protocols will enable earlier diagnosis of the disease and selection of patients at high risk of severe course in order to refer them to clinical trials and lung transplantation.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, IPF, diagnostics, PET

1. Wprowadzenie

Przy typowym obrazie klinicznym rozpoznanie samoistnego włóknienia płucnego jest możliwe, gdy stwierdzone zostaną zaburzenia strukturalne charakterystyczne dla zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. usual interstitial pneumonia, UIP) w pierwszej kolejności w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. high resolution computed tomography, HRCT) lub w badaniu histopatologicznym jeżeli obraz radiologiczny nie jest jednoznaczny, przy jednoczesnym wykluczeniu innej przyczyny śródmiąższowej choroby płuc ^[1]. Metody inwazyjne takie jak biopsja podczas wideoskopolarii i przezoskrzelowa kriobiopsja płuc (ang. transbronchial lung cryobiopsy, TBLC) niosą ryzyko zaostrzenia IPF oraz wystąpienia innych powikłań u chorych z chorobami współistniejącymi lub w podeszłym wieku, którzy stanowią większość pacjentów z IPF. Z tego powodu u części chorych postawienie właściwego rozpoznania i wdrożenie leczenia może okazać się niemożliwe na wczesnym etapie choroby ^[1,2].

Diagnostyka obrazowa w ostatnich latach doświadczyła rewolucyjnych zmian i obecnie wykorzystuje się coraz bardziej precyzyjne narzędzia radiologiczne służące do oceny postępu włóknienia. Nie należy jednak zapominać o tym, że narażenie nawet na stosunkowo niskie dawki promieniowania podczas HRCT pacjentów, u których w przypadku IPF występuje znacznie wyższe ryzyko rozwoju nowotworów płuc wymaga zachowania ostrożności ^[3].

W celu skutecznego leczenia konieczne jest precyzyjne monitorowanie postępu choroby. Obecnie w większości prac naukowych oraz w praktyce klinicznej standardem oceny skuteczności leczenia jest spirometria i pletyzmografia płuc. Wykorzystywane są parametry takie jak natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity, FVC) i całkowita pojemność płuc (ang. total

lung capacity, TLC), które przy prawidłowym wskaźniku Tiffeneau wskazują na restrykcyjny typ zaburzeń wentylacji. Taki model oceny postępu choroby ma wady, gdyż bada zmiany czynności płuc wtórne do aktywności choroby, a więc opóźnione w czasie w stosunku do pierwotnego uszkodzenia tkanki [1].

Wyżej wymienione przesłanki sugerują, że istnieje zapotrzebowanie na nowe metody diagnostyczne pozwalające na ustalenie rozpoznania i określenie przewidywanego przebiegu choroby. Poniżej opisano stosowane w praktyce klinicznej narzędzia diagnostyczne IPF oraz wybrane innowacyjne metody które mogą w przyszłości zapełnić istniejącą obecnie lukę.

2. Obecnie stosowane metody diagnostyki obrazowej i histopatologicznej IPF

Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej pozostaje ważnym elementem diagnostyki IPF. Należy pamiętać jednak o niskiej czułości przeglądowego RTG klatki piersiowej we wczesnych fazach IPF. Ponadto, nawet w bardziej zaawansowanej fazie choroby obraz pozostaje niespecyficzny, trudny do zróżnicowania z innymi śródmiąższowymi chorobami płuc. Obejmuje: zmniejszone objętości płuc widoczne jako zmniejszenie pól płucnych, przypodstawne i obwodowe zacienienia o charakterze siateczkowatym i przesunięcie w dół szczeliny skośnej płuc. Zazwyczaj najlepiej widoczne są one w projekcji bocznej ze względu na rozległe zajęcie dolnych płatów [4-6]. W przypadku stwierdzenia niespecyficznych zmian na przeglądowym RTG klatki piersiowej, sugerujących śródmiąższowe włóknienie płuc należy rozszerzyć diagnostykę o HRCT.

Stwierdzenie przez radiologa UIP w HRCT pełni obecnie kluczową rolę w diagnostyce IPF [1]. Do kategorii typowych objawów występujących w HRCT chorych na IPF należą obraz „plastra miodu”, rozstrzenie oskrzeli lub oskrzelików z pociągania (ang. traction bronchiectasis, TB), utrata objętości płuc, zmiany o charakterze siateczkowatym. Obecność drobnościennych torbieli wypełnionych powietrzem składających się na obraz „plastra miodu” jest kluczowym kryterium rozpoznania UIP. Typowa lokalizacja obejmuje występowanie zmian głównie w obrębie podopłucnowej, grzbietowej i przypodstawnych części płuc [7]. TB dominuje głównie w dolnych i obwodowych obszarach płuc i często współistnieją u pacjentów z dodatnim objawem plastra miodu⁸. Objaw plastra miodu i rozstrzenie oskrzeli z pociągania mają znaczenie prognostyczne. Ich występowanie i duże nasilenie koreluje ze złym rokowaniem niezależnie od stanu niezajętych części płuc. Włóknienie

widoczne jest na HRCT jako charakterystyczne zmiany mające charakter zacienień siateczkowych lub obraz „mlecznej szyby”. Pomiar objętości płuc za pomocą HRCT tak jak badania czynnościowe płuc mogą służyć do oceny progresji choroby. Całkowita objętość płuc (TLC) obliczona podczas automatycznego pomiaru w TK pozwala określić rokowanie pacjenta, nawet gdy FVC pozostaje na stałym poziomie. Największe znaczenie w ocenie progresji choroby ma 25% redukcja dystansu pomiędzy aortą wstępującą i mostkiem w ujęciu rocznym ^[9,10].

Pobranie materiału do analizy histopatologicznej powinna być zawsze rozważana, gdy obraz kliniczny sugeruje IPF. W około 60% przypadków gdy podejrzewane było IPF, ale obraz w HRCT nie był typowy dla UIP badanie histopatologiczne bioptatu pozwalało na stwierdzenie IPF na podstawie opinii zespołu wielospecjalistycznego ^[11,12]. Należy pamiętać o ryzyku związanym z zaostrzeniem IPF w wyniku inwazyjnej diagnostyki, która często okazuje się być śmiertelna ^[13]. Aby ocenić ryzyko związane z wykonaniem biopsji płuca należy podczas kwalifikacji do pobrania materiału wykonać gazometrię krwi tętnicznej, spirometrię i ocenę transferu płucnego dla tlenu węgla ^[14]. Obecnie uważana za równoważną dla biopsji płuca kriobiopsja nie ma jak na razie udowodnionego wysokiego poziomu bezpieczeństwa u typowych pacjentów z IPF, aczkolwiek uważana jest za bezpieczniejszą i równoważną diagnostycznie w zestawieniu z biopsją chirurgiczną ^[15]. Obecna alternatywa dla badań inwazyjnych w postaci opinii zespołu wielospecjalistycznego pozostaje złotym standardem. Wymaga jednak zaangażowania specjalistów chorób płuc i radiologów z doświadczeniem w diagnozowaniu IPF, jednak wówczas los pacjenta zależeć będzie od subiektywnej oceny lekarza. Pomimo dużego ryzyka dla pacjenta biopsja (nawet 10% umieralność w terminie 30 dni od zabiegu dla biopsji), i kriobiopsja pozostają w niektórych przypadkach jedyną szansą umożliwiającą zapewnienie właściwego leczenia ^[12,16].

3. Wybrane metody innowacyjne

Obecnie w diagnostyce IPF istnieje zapotrzebowanie na nowe metody które zredukują konieczność wykonywania biopsji płuca, wiążącej się z gorszym rokowaniem. Wcześniejsze rozpoznanie IPF pozwoliłoby na wdrożenie leczenia antyfibrotycznego i spowolnienie przebiegu choroby. Ocena aktywności choroby pozwoliłaby także z większą dokładnością wyselekcjonować grupę chorych o największym ryzyku szybkiej progresji. Taka grupa mogłaby otrzymać pierwszeństwo na liście oczekujących na przeszczep płuc. Poprawa

z zakresie diagnostyki i monitorowania IPF doprowadziłyby do polepszenia wyników leczenia IPF nawet bez wprowadzenia nowych metod terapeutycznych. Dwa dominujące kierunki rozwoju diagnostyki IPF stanowią diagnostyka radiologiczna i poszukiwanie markerów laboratoryjnych. Analizuje się także zależność między powszechnie stosowanymi wskaźnikami jak BMI a przebiegiem choroby.

3.1. Egzosomalne mikro-RNA

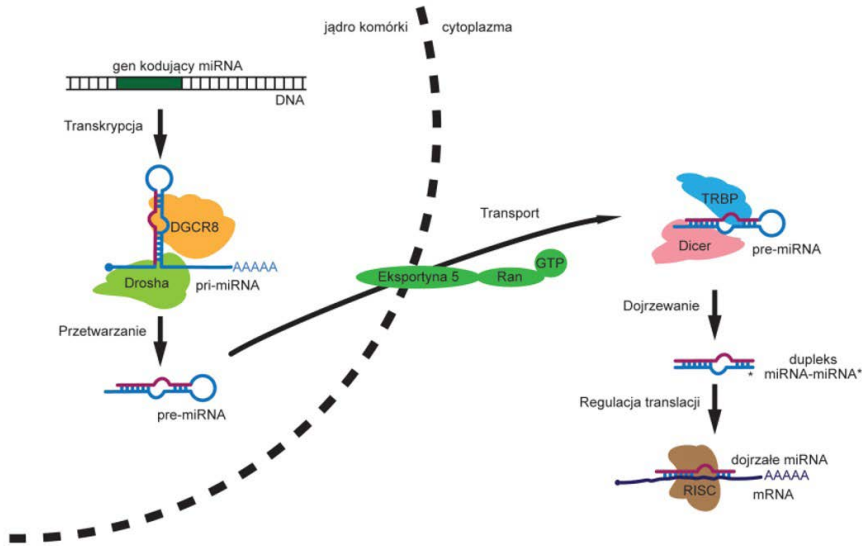
Egzosomy należą do zewnątrzkomórkowych pęcherzyków błonowych (ang. Extracellular Vesicles, EVs) które uwalniane przez komórki zarówno w środowisku *in vivo* jak i *in vitro* zawierają białka i kwasy nukleinowe (DNA i RNA). Ich funkcją jest komunikacja międzykomórkowa. W zależności od rozmiaru, pochodzenia i pełnionej funkcji podzielono EVs na egzosomy, mikropęcherzyki i ciała apoptotyczne [17]. Dokładną charakterystykę tych grup przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka pęcherzyków zewnątrzkomórkowych [17].

	Egzosomy	Mikropęcherzyki	Ciała apoptotyczne
Pochodzenie	ciałka wielopęcherzykowe	błona komórkowa	
Wielkość	40–100 nm	50–1000 nm	500–2000 nm
Funkcja	komunikacja międzykomórkowa		apoptoza
Cargo	białka i kwasy nukleinowe (fragmenty DNA, mRNA, miRNA)		frakcje jądrowe, organelle komórkowe

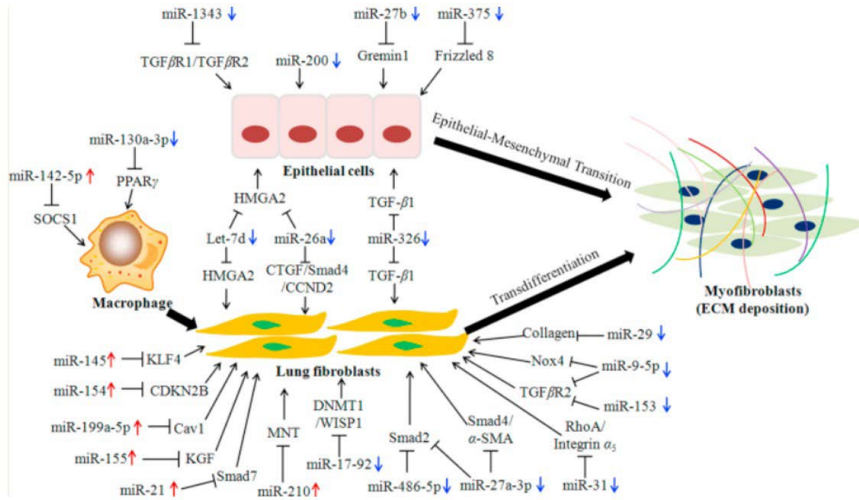
Mikro-RNA (miRNA) to krótkie (19-25 nukleotydów), jednoniciowe cząsteczki RNA których funkcją jest regulacja ekspresji genów. miRNA wpływają na proliferację, różnicowanie, migrację komórek oraz angiogenezę. Cząsteczki są obecne w płynach ustrojowych- osoczu, moczu, ślinie. Zewnątrzkomórkowe miRNA znajdują się w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych, HDL lub są związane z białkiem Ago2. Te cząsteczki które znajdują się w egzosomach wykazują większą stabilność i mniejszą podatność na degradację. Mikro-RNA powstaje głównie w wyniku transkrypcji DNA międzygenowego przez polimerazę RNA II. Powstaje pierwotny transkrypt miRNA (ang. primary miRNA, pri-miRNA), który ulega obróbce przez kompleks mikroprocesora zbudowany z enzymu rybonukleazy Drosha i białka DGCR8 (ang. DiGeorge Syndrome Critical Region 8) do prekursorowego miRNA (ang. precursor miRNA, pre-miRNA). Pre-miRNA jest transportowany do cytoplazmy gdzie nukleaza Dicer wytwarza z niego 2 cząsteczki

miRNA- dupleks. miRNA jest włączana do kompleksu RISC gdzie uczestniczy w rozpoznawaniu całkowicie lub częściowo komplementarnego odcinka mRNA. Całkowicie komplementarne mRNA jest degradowane, w przypadku częściowej komplementarności dochodzi tylko do zahamowania translacji. W obydwu przypadkach dochodzi do zahamowania syntezy białka kodowanego przez dany mRNA. W tym mechanizmie miRNA reguluje ekspresję różnych genów [18]. Powyższy proces ilustruje rycina 1.



Rycina 1. Proces syntezy miRNA [17].

Opisane wyżej funkcje miRNA sugerują, że może ono mieć swoją rolę w patogenezie IPF, gdzie proliferacja i utrwalona aktywacja miofibroblastów jest jednym z głównych elementów rozwoju i progresji choroby. Wykazano, że zaburzona funkcja miRNA ma związek z progresją włóknienia w wątrobie, nerkach i mięśniu sercowym. Zaobserwowano zmiany ekspresji miRNA w fibroblastach płucnych i komórkach nabłonka które mogą wpływać odpowiednio na różnicowanie w kierunku miofibroblastów i przejście epithelialno-mezenchymalne (ang. Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT). Oba procesy dostarczają komórek produkujących kolagen i składniki ECM prowadzące do włóknienia. Uogólniając procesy zachodzące podczas rozwoju IPF wyodrębniono grupę cząsteczek miRNA o działania profibrotycznym i grupę o działaniu antyfibrotycznym [19]. Poziom skomplikowania badań nad konstelacją cząsteczek miRNA występującą w IPF przedstawia rycina 2.



Rycina 2. Zmiana ekspresji różnych cząsteczek miRNA prowadzi do zaburzonej syntezy ligandów, receptorów, wtórnych przekazywaczy uczestniczących w regulacji funkcji komórek tkanki płucnej co prowadzi do wzrostu poziomu miofibroblastów i włóknienia ^[19].

Zmiany poziomu cząsteczek miRNA mają związek z patogeneza choroby, istnieje więc podejrzenie, że konkretny wzór zmian ekspresji miRNA jest swoisty dla procesu włóknienia płuc lub nawet samego IPF. Badania pokazują, że istnieją różnice w ekspresji miRNA w różnych podtypach raka płuc ^[20,21]. W 2015 wykazano, że w surowicy pacjentów chorych na IPF niektóre cząsteczki miRNA mają zwiększony poziom (miR-21, miR-199a-5p, miR-200c) i inne obniżony (miR-31, let-7a let-7d) ^[22]. Poziom miRNA w surowicy u zdrowych ludzi jest stabilny i nie wykazuje dużego zróżnicowania osobniczego ^[23]. W 2016 wykonano badanie prospektywne w którym mierzono poziom miR-21-5p w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych surowicy 41 chorych na IPF w przebiegu 30 miesięcy. Stwierdzono, że poziom miR-21-5p jest istotnie wyższy chorych na IPF niż u ludzi zdrowych. Zaobserwowano korelacje między wyjściowo wyższym poziomem cząsteczki miRNA a szybszym spadkiem FVC w ciągu 6 miesięcy oraz zwiększoną śmiertelnością w ciągu 30 miesięcy. Wynik tego badania sugeruje, że miR-21-5p jest może być potencjalnym markerem niekorzystnej prognozy dla chorych na IPF ^[24].

MiRNA zawarte w egzosomach BALF również są obiecującym celem do analizy. W 2021 przebadano 40 próbek BALF pochodzących od 8 zdrowych niepalących, 8 zdrowych palących, 16 chorych na POChP i 8 chorych na IPF. Równolegle badano miRNA w 32 wycinkach pochodzących od 8 zdrowych niepalących, 8 zdrowych palących, 8 chorych na POChP i 8 chorych na

IPF. Celem badania było określenie i porównanie profili egzosomalnych miRNA występujących w tych 4 grupach. Zaobserwowano 5 cząsteczek miRNA o istotnie obniżonym poziomie u chorych na IPF (miR-200a-3p, miR-200b-3p, miR-141-3p, miR-375-3p, and miR-423-3p) i 4 istotnie podniesione (miR-320a-3p, miR-320b, miR-22-3p and miR-24-3p). W preparatach tkankowych chorych na IPF znaleziono 55 cząsteczek o odmiennej ekspresji niż u zdrowych niepalących [25].

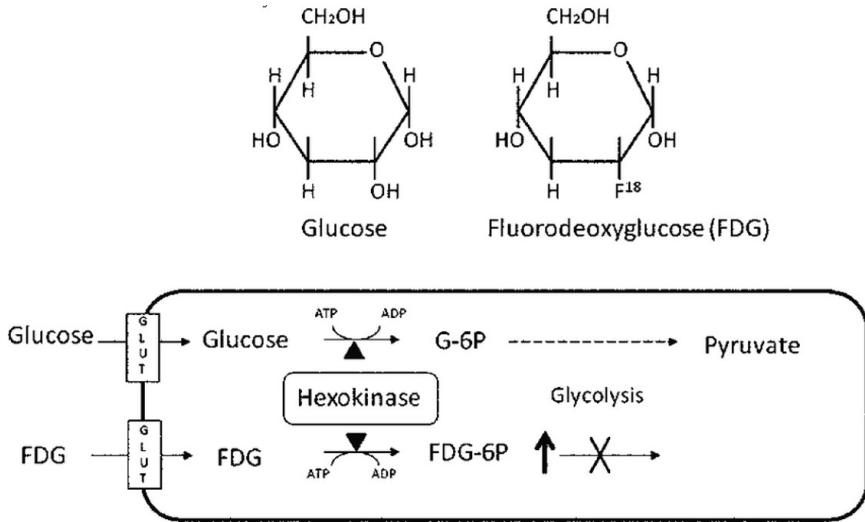
Powyższe badania mimo swoich ograniczeń takich jak niewielka grupa przebadanych chorych pokazują, że ten kierunek rozwoju diagnostyki ma duży potencjał. Kolejnym krokiem powinno być zwiększenie liczby badanych zdrowych i chorych na IPF w celu wypracowania zakresu normy dla konkretnych cząsteczek miRNA i zidentyfikowania cząsteczek których poziom jest najmocniej związany z IPF. Istnieje szansa, że przyszłości dzięki dużym badaniom uda się wiarygodnie zidentyfikować pojedyncze cząsteczki miRNA których oznaczanie będzie przydatne w diagnostyce i monitorowaniu IPF lub też wypracuje się technikę równoczesnej analizy poziomu licznych cząsteczek tak by za pomocą algorytmów komputerowych móc określić prawdopodobieństwo rozpoznania choroby i rokowanie.

3.2. Pozytonowa tomografia emisyjna

Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography, PET) jest nowoczesną metodą obrazowania czynnościowego procesów biologicznych za pomocą radiofarmaceutyków będących źródłem promieniowania. Radiofarmaceutyk jest zbudowany z radioizotopu ulegającego rozpadowi beta plus i z ligandu, który poprzez interakcję z receptorami farmakologicznymi determinuje rozmieszczenie radiofarmaceutyku w organizmie. Obecnie coraz częściej stosuje się techniki hybrydowe: jednoczesne obrazowanie za pomocą PET i tomografii komputerowej (TK) lub PET i rezonansu magnetycznego (MR) które zwiększają czułość i swoistość badania poprzez umożliwienie dokładnej lokalizacji radiofarmaceutyku oraz przeprowadzenie korekcji zjawiska pochłaniania promieniowania [26].

PET nie jest stosowany w praktyce klinicznej w diagnostyce ani ocenie zaawansowania IPF ze względu na brak standardów oceny obrazu. Najbardziej zaawansowane badania dotyczące roli PET obejmują ocenę PET-TK z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy (¹⁸F-FDG PET/TK) jednego z najczęściej stosowanych radiofarmaceutyków. ¹⁸F-FDG to analog glukozy który jest transportowany do komórek i ulega fosforylacji przez enzym heksokinazę,

ze względu na brak grupy 2-OH produkt dalej nie jest metabolizowany i gromadzi się w komórkach o nasilonej glikolizie i wychwycie glukozy- komórki stanu zapalnego, nowotworowe, komórki o fizjologicznie nasilonym metabolizmie- mózg, serce, nerki, jelita [27,28]. W pulmonologii ^{18}F -FDG PET/TK jest wykorzystywany do oceny złośliwości guzków w płucach oraz oceny zaawansowania i odpowiedzi na leczenie raka płuca [26]. Strukturę i metabolizm ^{18}F -FDG przedstawia rycina 3.

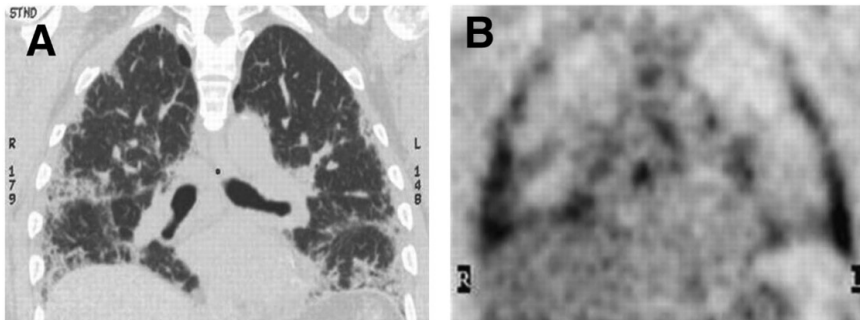


Rycina 3. Struktura i metabolizm ^{18}F -FDG [29].

W badaniu na 36 chorych z IPF lub inną formą choroby śródmiąższowej płuc udało się zaobserwować związek między wychwytem ^{18}F -FDG a obecnością zmian śródmiąższowych w płucu. U każdego z tych pacjentów wykonano 3 obrazowania: PET, TK oraz HRCT. W obrazie PET zidentyfikowano obszary płuca o najwyższym wychwycie ^{18}F -FDG i oznaczano dla nich współczynnik SUVmax, następnie analizowano zmiany obecne w tym obszarze zobrazowane w badaniu HRCT i przyporządkowano je do 3 kategorii dominujące mleczone szkło, dominujące zacielenia siateczkowe/plaster miodu, zmiany mieszane. Wszyscy chorzy wykazywali zwiększony wychwyty ^{18}F -FDG. Zaobserwowano, że ogniska zwiększonego wychwyty ^{18}F -FDG korespondują z lokalizacją zmian patologicznych w HRCT. Najbardziej zwiększony był w zmianach z zacieleniem siateczkowym/plastrem miodu. Dodatkowo nie wykazano uchwytnej różnicy w metabolizmie ^{18}F -FDG między pacjentami chorymi na IPF a tymi z inną chorobą śródmiąższową. Na rycinie 4 przedstawiono wyniki badania jednego z pacjentów [30].

Powyższe doniesienia wyjaśnia zwiększony poziom transporterów GLUT1, odpowiedzialnych za wychwyt ^{18}F -FDG, na powierzchni komórek zapalnych (neutrofile, makrofagi) obecnych u chorych na IPF oraz neowaskularyzacja ^[31].

W 2021 opublikowano wyniki badania które retrospektywnie przeanalizowało dane kliniczne 89 pacjentów u których wykonano ^{18}F -FDG PET/TK w celu oceny guzków w płucach (85,4% badanych) lub stopnia zaawansowania raka płuc (14,6% badanych). Celem było ocenienie roli PET-TK jako narzędzia prognostycznego w IPF. Mediana okresu obserwacji pacjenta od momentu wykonania badania obrazowego wynosiła 51 tygodni. Ze względu na to, że parametr SUV cechuje się słabą powtarzalnością w badaniach na różnych aparatach zdecydowano się wprowadzić 5 pochodnych parametrów z których najistotniejszy okazał się SUVR definiowany jako SUVmax obszaru fibrotycznego podzielony przez SUVmean wątroby. SUVR wykazał silną negatywną korelację z FVC, TLC, TLCO, 6MWT i dodatnią z poziomem CRP, jednak w wyniku przeprowadzonej analizy czynnikiem prognostycznym zgonu okazały się FVC i TLCO a SUVR okazał się nieistotny ^[32]. Badanie dostarcza przesłanek, że ^{18}F -FDG PET/TK może być wykorzystywany w ocenie zaawansowania IPF, jednak nadal istnieją duże wątpliwości co do dodatkowych korzyści płynących z wykonania takiego badania zwłaszcza biorąc pod uwagę duże koszty, małą dostępność i ekspozycja chorego na dodatkową dawkę promieniowania jonizującego. Wątpliwości dotyczą także wyniku badania retrospektywnego które obejmowało niewielką próbę z krótką medianą czasu obserwacji i na podstawie PET-TK które zostało wykonane w innym celu ze zmiennymi dawkami radiofarmaceutyku, po różnym czasie od podania radiofarmaceutyku i na różnych urządzeniach co znacznie utrudniło porównanie rezultatów u poszczególnych chorych.



Rycina 4. Obrazy HRCT i PET wykonane u 71 mężczyzny chorego na IPF. Lokalizacja zmian śródmiąższowych w HRCT odpowiada obszarom zwiększonego wychwytu znacznika ^[30]

Oprócz próby znalezienia zastosowania dla ^{18}F -FDG PET/TK w terapii IPF są także prowadzone badania nad użytecznością nowych radiofarmaceutyków skierowanych przeciwko receptorom związanym z patogenezą choroby.

Radiofarmaceutyk ^{64}Cu -DOTA-ECL1i jako ligand posiada peptyd rozpoznający receptor CCR2 obecny na komórkach zapalnych- monocytach które u chorych na IPF są prekursorem profibrotycznych śródmiąższowych makrofagów CCR2+ stymulujących rekrutację fibroblastów do tkanki płucnej. Na modelu zwierzęcym wykazano, że zwiększony wychwyty znacznika jest skorelowany z zwiększoną obecnością komórek CCR2+ w obszarach włóknienia oraz że spada po leczeniu pirfenidonem jako wyraz odpowiedzi na leczenie. Kolejne badanie na ludziach chorych na IPF wykazało zwiększone gromadzenie się radioznacznika w podopłucnowych obszarach włóknienia o cechach radiologicznych zacielenia siateczkowego lub plastra miodu [33–35]. Obecnie rozpoczyna się badanie które planuje na grupie 110 zdrowych ochotników i chorych na chorobę śródmiąższową płuc zweryfikować powyższe doniesienia. Wyniki badania mają pojawić się w 2025 roku [36].

Aktywność miofibroblastów jest kluczowym elementem patogenezы IPF. Te komórki wykazują ekspresję glikoproteiny błony komórkowej- białka aktywującego fibroblasty (ang. fibroblast activation protein, FAP). FAP jest obecne w miejscu aktywnego remodelingu tkanki, fizjologicznie występuje tylko w okresie płodowym [37,38]. Wyprodukowano radiofarmaceutyk ^{68}Ga -FAPi którego ligandem jest inhibitor białka aktywującego fibroblasty (ang. fibroblast activation protein inhibitor, FAPI) umożliwiający lokalizację FAP. W niewielkim badaniu wykazano (15 przebadanych osób) zwiększony wychwyty znacznika w zmianach zwłóknieniowych oraz w ogniskach raka płuc [39].

Powyższe metody obrazowania mogą wskazywać na miejsca aktywnego procesu chorobowego, co nie jest możliwe do oceny za pomocą obecnie stosowanej HRCT która pokazuje zmiany które już się dokonały. Jest możliwe, że te metody w przyszłości posłużą do dokładniejszej oceny rokowania i odpowiedzi na leczenie.

3.3. SPECT/SPECT- CT

Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) to alternatywna dla PET technika przyszłości w obrazowaniu IPF. Zwykle połączona jest z TK w celu ułatwienia identyfikacji struktur anatomicznych (SPECT-CT). SPECT odznacza się mniejszym kosztem używanych znaczników, ich wielokrotnie

dłuższy okres półtrwania nawet do 6 godzin umożliwia dokładniejsze obrazowanie pacjenta w jednej sesji diagnostycznej. Warto odnotować również mniejszy, nawet dziesięciokrotnie koszt sprzętu potrzebnego do diagnostyki z ich użyciem. Niestety pozwala na osiągnięcie mniejszej rozdzielczości niż PET, jednak ostatnie lata były czasem dynamicznego rozwoju obrazowania z pomocą SPECT.

W świetle obecnych możliwości leczenia, największe znaczenie w opiece nad pacjentem chorym na IPF ma wczesne wykrywanie włóknienia pozwalające na kontrolowanie włóknienia od pierwszego ujawnienia się choroby, dużą rolę może w tym odegrać SPECT. Obecne standardy leczenia IPF nie pozwalają na odwrócenie włóknienia, jednak obecnie bada się możliwość zahamowania IPF w fazie subklinicznej ^[40]. Podobnie do PET, SPECT ma potencjał do wykorzystania w badaniach naukowych w celu rozwijania wiedzy o mechanizmach IPF i może być stosowane w celu wdrożenia indywidualizowanego leczenia idiopatycznego włóknienia płucnego jeżeli zostaną użyte znaczniki oddziałujące na zaburzone szlaki metaboliczne biorące udział w rozwoju IPF^{41,42}. Podobnie jak PET, może być wykorzystywane w celu ujawnienia subklinicznego IPF i oceny dynamiki choroby ^[43,44]. Szybka identyfikacja chorych o znacznej progresji choroby i złym rokowaniu może dać im szansę na wzięcie udziału w badaniach klinicznych nad lekami, które mają szansę na lepsze kontrolowanie choroby niż obecnie stosowane leki.

Wykorzystanie znacznika ^{99m}Tc-ECDG pozwala na wykrycie miejsc nadmiernego zużycia glukozy. Znacznik ten może być wykorzystywany by ujawnić nadmierny metabolizm w ogniskach stanu zapalnego. Odnacza się wysoką koncentracją w płucach u chorych z ILD. Pacjenci u których wykryto zmiany w TK, ale nie odnotowano wysokiej koncentracji ^{99m}Tc-ECDG w płucach cechowali się łagodniejszym przebiegiem IPF. Przeprowadzono badanie w którym brało udział 15 pacjentów chorych na twardzinę układową z których 9 miało radiologicznie stwierdzone ILD. Ustalono, że SPECT/CT z wykorzystaniem znacznika ^{99m}Tc-ECDG pozwala na podstawie wzoru wchłaniania różnicować ILD spowodowane zachłystowym zapaleniem płuc od włóknienia płuc spowodowanego zapaleniem w układowej chorobie tkanki łącznej. Wyniki miały odzwierciedlenie w badaniach czynnościowych płuc ^[45]. Badania powinny być prowadzone na większych grupach chorych, jednak wstępnie można uznać ^{99m}Tc-ECDG za przydatny w różnicowaniu niepewnych UIP.

Obrazowanie z użyciem ^{99m}Tc-NAG-PEI SPECT okazało się być potencjalnie bardzo użyteczne w nieinwazyjnym diagnozowaniu wczesnego

IPF. Włóknienie płuc wywołane zostało u myszy bleomycyną i krzemionką. Znacznik N-acetyloglukozamina ma duże powinowactwo do białka cytoszkieletu tworzącego filamenty pośrednie typu III – wimentyny, które wykazują nadmierną ekspresję w IPF. Wchłanianie znaczników w tkance płucnej było znacząco większe niż w otaczających je tkankach. Odnotowano silną korelację pomiędzy wchłanianiem wskaźnika w obszarach płuc i wynikiem badań histopatologicznych [46].

Podobne wyniki zaobserwowano przy wykorzystaniu znaczników obrazujących miejsca włóknienia z użyciem znaczników których celem był kolagen. Zarówno badania PET-CK jak i SPECT-CK ujawniły miejsca aktywności choroby. Możliwe było zobrazowanie miejsc w których następowało włóknienie, ale nie było ono jeszcze widoczne na HRCT. Pochłanianie większych ilości znacznika korelowało z większym zaawansowanym włóknieniem. Wyniki badań zostały potwierdzone badaniem histopatologicznym. Wykorzystanie znaczników SPECT dla białek macierzy zewnątrzkomórkowej może pomóc w diagnozowaniu IPF na wczesnym etapie bez użycia metod inwazyjnych [47–49].

Użyteczność w diagnostyce manifestuje SPECT z wykorzystaniem jako znacznika ^{111}In -oktreotydu, którego celem są receptory dla somatostatyny 2, 3 i 5. W porównaniu z grupą kontrolną odkryto zwiększony wychwyty ^{111}In -oktreotydu w płucach u wszystkich 11 pacjentów z IPF i u 4 z 6 pacjentów z twardziną układową. Zauważono korelację zwiększonego wychwyty znacznika w płucach z badaniami czynnościowymi płuc DLco, VC, TLC, całkowitą liczbą komórek w BAL, liczbą neutrofilów i HRCT fibrosis score.

3.4. Body Mass Index (BMI) jako wskaźnik prognostyczny w IPF

Obecnie podejmuje się wysiłki głównie w celu rozwinięcia nowych metod prognostycznych opartych na krążących we krwi biomarkerach pełniących istotną rolę w patofizjologii choroby lub diagnostyki obrazowej. Częstotliwość te zwykle nie są szeroko wykorzystywane w diagnostyce innych schorzeń i z tego powodu ich stosowanie wiąże się z wysokimi kosztami spowodowanymi koniecznością zapewnienia kosztownej aparatury analitycznej i utrzymania specjalistycznych placówek. Aby pacjenci z mniej zamożnych regionów mogli czerpać maksymalne korzyści z leczenia konieczny jest rozwój takich metod diagnostycznych, które będą możliwie tanie lub wykorzystanie parametrów które są oznaczane rutynowo u chorych na IPF [50].

Występuje korelacja BMI z umieralnością w IPF. Możliwe jest wykorzystanie BMI w odróżnianiu IPF progresywnego od stabilnego, szacowaniu

ryzyka hospitalizacji i ryzyka działań niepożądanych spowodowanych leczeniem^[50,51].

Uwzględnienie BMI i dynamiki jego zmian mieć zasadnicze znaczenie w dobieraniu odpowiednich metod terapeutycznych. Wykazano zwiększoną utratę wagi i częstsze występowanie ciężkiej anoreksji u chorych po zmianie leczenia z pirfenidonu na nintedanib w porównaniu z grupą chorych od początku leczoną pirfenidonem. Zamiana leku na nintedanib związana była z odnotowywanym częściej przerywaniem leczenia u pacjentów u których wystąpiło działanie niepożądane w postaci utraty wagi i anoreksji^[52]. Zauważono związek między niższą efektywnością pirfenidonu u pacjentów z niskim BMI, które było związane z progresją choroby. Wyższe BMI lub lepszy stan odżywienia pacjentów, również u pacjentów z nadwagą był związany z niższą umieralnością i lepszym rokowaniem^[51]. Prawdopodobnie wpływ na to miała zmieniona farmakodynamika i farmakokinetyka leku u osób ze niskim poziomem tkanki tłuszczowej.

Równie ważny jak BMI jest FFM index, odnotowano korelację FFMI oraz FVC, DLco, 6MWT, oraz silna ujemna korelacja związana z wiekiem^[53]. Ponadto osoby u których odnotowano wczesne zmniejszenie masy mięśnia prostownika grzbietu w początkowym okresie choroby cechowały się gorszym rokowaniem i szybszą progresją w przyszłości^[54]. Osoby o wysokiej masie ciała cechują się mniejszą progresją choroby, mniejszą umieralnością i mniejszym nasileniem włóknienia^[55]. Brak jest danych pozwalających z pewnością stwierdzić, czy jest to związane ze większą masą tkanki tłuszczowej, czy ze zwiększoną beztłuszczową masą ciała.

Ciężka duszność związana jest ze zwiększonym zapotrzebowaniem energetycznym organizmu wydatkowanym na zwiększoną czynność oddechową i aktywację dodatkowych mięśni oddechowych. Zmniejszenie masy ciała pacjentów ma związek z nasileniem duszności i zwiększoną umieralnością. Znaczenia nie ma jednak samo niskie BMI, nie wykryto związku między umieralnością i niskim BMI samym w sobie. Pacjenci z BMI <25 kg/m² mieli znacznie większy spadek %FVC w ujęciu rocznym w porównaniu z pacjentami o BMI ≥30 kg/m²^[56]. W doświadczeniu INPULSIS pacjenci w grupie placebo z BMI o wartości poniżej średniej dla tego badania doświadczyli większego spadku FVC w porównaniu z pacjentami z grupy z BMI powyżej średniej (odpowiednio -266,24 vs -183,06 ml/rok)^[57]. Nie odnotowuje się jednak istotnego związku między BMI i ryzykiem zaostrzeń IPF^[58-60].

Najistotniejszym czynnikiem jest pojawiająca się nagle utrata masy ciała. Najwyższy współczynnik umieralności odnotowano u pacjentów którzy

doświadczyli spadku masy ciała $\geq 5\%$ w ciągu 24 miesięcy 3.28 (1.15, 10.95), pacjenci z utratą masy ciała powyżej 0% i $<5\%$ odznaczeni się współczynnikiem umieralności równym 2.83 (1.14, 8.62) w ciągu 24 miesięcy. Najniższą umieralność dotyczyła pacjentów którzy w badanym okresie czasu nie doświadczyli zmniejszenia masy ciała ^[61]. Chorzy którzy przed operacją transplantacji płuc doświadczali największego spadku BMI osiągnęli mniejsze korzyści z leczenia. Po transplantacji płuc osoby, które doświadczły spadku BMI przed operacją miały niższą przeżywalność od osób ze stabilnym BMI i cechowały się dalszą progresją IPF. Poziom krążących we krwi adipocytokin: leptyny i adiponektyny skorelowany był z BMI, ale nie posiadały one wartości prognostycznej ^[62]. Współczynnik BMI pomimo tego, że jest łatwym do zbadania wskaźnikiem, dostarcza wartościowych danych gdy jest łączony z innymi danymi o pacjencie. Połączenie BMI z 6MWD, FVC oraz DLCO zwiększa dokładność predykcji w szacowaniu czteroletniego przeżycia pacjentów. IC4 będący modyfikacją GAP index (Gender-Age-Physiology) w ocenie umieralności dla idiopatycznego włóknienia płucnego miał większe pole pod wykresem krzywej ROC [AUC (0.859, 95% CI 0.770-0.924 P<0.0001)] niż każdy z badanych czynników z osobna i oryginalny GAP index sam w sobie. GAP index miał mniejszą specyficzność i czułość od IC4 w przewidywaniu umieralności ^[63,64].

W badaniu retrospektywnym w którym analizowane były dane 65 pacjentów opracowano nową metodę służącą ocenianiu ryzyka hospitalizacji i/lub zgonu pacjenta związanego z zaostrzeniem IPF. Do 1 grupy z najmniejszym ryzykiem przydzielono chorych, którzy palili dziesięć lub mniej papierosów dziennie. Do grupy 2 osoby które paliły 25 lub więcej papierosów dziennie i mieli wysokie BMI, cechowali się oni również podwyższonym KL-6 i zmniejszeniem %DLco. Do grupy 3 należeli pacjenci którzy nigdy nie palili oraz posiadali niskie początkowe BMI, stwierdzono u nich wysokie delta BMI oraz delta %FVC i cechowali się częstszą koniecznością hospitalizacji. Średni czas przeżycia wynosił odpowiednio 77.9 (30.8–158.9), 43.9 (0.9–145.2) i 14.8 (3.5–32) miesięcy. (P<0,001). Różnica pomiędzy palaczami i osobami niepalącymi może wynikać z większej aktywności choroby, spowodowanej innymi czynnikami niż palenie tytoniu ^[65].

4. Podsumowanie

IPF jest szybko postępującą chorobą z średnim czasem życia po zdiagnozowaniu wynoszącym 3-5 lat ^[66]. Opcje terapeutyczne są ograniczone

do 2 leków antyfibrotycznych i transplantacji płuc. Pacjenci z IPF stanowią zróżnicowaną grupę w której występuje zarówno pula chorych z względnie stabilnym przebiegiem oraz grupa w której dochodzi do gwałtownego postępu choroby ^[67-69]. W celu wydłużenia życia i jego jakości u chorych IPF należy wprowadzić do praktyki klinicznej nowe metody leczenia, ale także diagnostyki i monitorowania przebiegu choroby. Wcześniejsze zdiagnozowanie IPF umożliwi włączenie leczenia antyfibrotycznego i gdy istnieją wskazania- skierowanie chorego do ośrodka transplantacyjnego. Badania sugerują, że istnieje profil egzosomalnych miRNA charakterystyczny dla różnych chorób płuc, w tym włóknienia płuc. Wymagane są dalsze badania które zweryfikują te doniesienia. Oznaczanie profilu egzosomalnych miRNA stanowi potencjalny test przesiewowy w kierunku włóknienia płuc, który w połączeniu z wykonywanym RTG klatki piersiowej mógłby doprowadzić do wcześniejszego kierowania chorych na IPF do ośrodków pulmonologicznych. Egzosomalne miRNA, PET, SPECT mają także potencjał do zwiększenia odsetka rozpoznania IPF postawionych bez udziału badania histopatologicznego, które jest obciążające dla tej grupy pacjentów. Kolejnym wyzwaniem w terapii IPF jest selekcja chorych o dużym ryzyku szybkiej progresji aż do zgonu i odpowiednio wczesne kwalifikowanie ich do transplantacji płuc i badań klinicznych nowych terapii IPF. Badania nad ¹⁸F-FDG PET/TK jako narzędziem prognostycznym u chorych na IPF okazały się rozczarowujące, lecz nie wykluczyły przydatności tej technologii. Obecnie trwają badania nad nowymi radiofarmaceutykami skierowanymi przeciwko cząsteczkom biorącym udział w patogenezie choroby. PET, SPECT, oraz analiza takich prostych narzędzi jak BMI mają potencjał by stać markerami prognostycznymi szybkiego przebiegu choroby czy też dobrej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne.

Referencje

- [1] Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153. doi:10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
- [2] Gruden JF. CT in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Beyond. *American Journal of Roentgenology.* 2016;206(3):495-507. doi:10.2214/AJR.15.15674.

- [3] Kwak N, Park CM, Lee J, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med.* 2014;108(3):524-530. doi:10.1016/j.rmed.2013.11.013.
- [4] Green DB, Legasto AC, Drexler IR, Gruden JF. Pulmonary fibrosis on the lateral chest radiograph: Kerley D lines revisited. *Insights Imaging.* 2017;8(5):483-489. doi:10.1007/s13244-017-0565-2.
- [5] Chest Imaging. In: *Primer of Diagnostic Imaging.* Elsevier; 2011:1-71. doi:10.1016/B978-0-323-06538-2.00001-9.
- [6] Stark P. Imaging in Pulmonary Disease. In: *Goldman's Cecil Medicine.* Elsevier; 2012:516-523. doi:10.1016/B978-1-4377-1604-7.00084-1.
- [7] Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology.* 2015;20(6):859-872. doi:10.1111/resp.12531.
- [8] Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol.* 2011;21(8):1586-1593. doi:10.1007/s00330-011-2098-2.
- [9] Robbie H, Wells AU, Jacob J, et al. Visual and Automated CT Measurements of Lung Volume Loss in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Roentgenology.* 2019;213(2):318-324. doi:10.2214/AJR.18.20884.
- [10] Robbie H, Wells AU, Fang C, et al. Serial decline in lung volume parameters on computed tomography (CT) predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Eur Radiol.* 2022;32(4):2650-2660. doi:10.1007/s00330-021-08338-2.
- [11] Yagihashi K, Huckleberry J, Colby T V., et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2016;47(4):1189-1197. doi:10.1183/13993003.01680-2015.
- [12] Tomassetti S, Piciocchi S, Tantalocco P, Dubini A, Poletti V. The multidisciplinary approach in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a patient case-based review. *European Respiratory Review.* 2015;24(135):69-77. doi:10.1183/09059180.00011714.

- [13] Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2001;17(2):175-179. doi:10.1183/09031936.01.17201750.
- [14] Piotrowski W, Bestry I, Białas A, et al. Guidelines of the Polish Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Respir Med*. 2020;88(1):42-94. doi:10.5603/ARM.2020.0081.
- [15] Lodhi T, Hughes G, Stanel S, Chaudhuri N, Hayton C. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A State of the Art Review. *Adv Ther*. 2019;36(9):2193-2204. doi:10.1007/s12325-019-01036-y.
- [16] Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, et al. Biopsy-proved Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Spectrum of Nondiagnostic Thin-Section CT Diagnoses. *Radiology*. 2010;254(3):957-964. doi:10.1148/radiol.0990898.
- [17] Wesołowska A, Piwocka K. Egzosomalne mikroRNA jako element komunikacji międzykomórkowej w nowotworach. *Postępy Biochemii*. June 30, 2017:110-118.
- [18] Mohr A, Mott J. Overview of MicroRNA Biology. *Semin Liver Dis*. 2015;35(01):003-011. doi:10.1055/s-0034-1397344.
- [19] Li H, Zhao X, Shan H, Liang H. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis: involvement in pathogenesis and potential use in diagnosis and therapeutics. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6(6):531-539. doi:10.1016/j.apsb.2016.06.010.
- [20] Lam TK, Shao S, Zhao Y, et al. Influence of Quercetin-Rich Food Intake on microRNA Expression in Lung Cancer Tissues. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2012;21(12):2176-2184. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0745.
- [21] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. 2008;18(10):997-1006. doi:10.1038/cr.2008.282.

- [22] Yang G, Yang L, Wang W, Wang J, Wang J, Xu Z. Discovery and validation of extracellular/circulating microRNAs during idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Gene*. 2015;562(1):138-144. doi:10.1016/j.gene.2015.02.065.
- [23] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. 2008;18(10):997-1006. doi:10.1038/cr.2008.282.
- [24] Makiguchi T, Yamada M, Yoshioka Y, et al. Serum extracellular vesicular miR-21-5p is a predictor of the prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2016;17(1):110. doi:10.1186/s12931-016-0427-3.
- [25] Kaur G, Maremanda KP, Campos M, et al. Distinct Exosomal miRNA Profiles from BALF and Lung Tissue of COPD and IPF Patients. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11830. doi:10.3390/ijms222111830.
- [26] Krzakowski M, Rutkowski P, Jassem J, et al. Recommendations on the application of positron emission tomography in oncology. *Oncology in Clinical Practice*. 2015;11(4):155-171. www.opk.viamedica.plwww.opk.viamedica.plwww.opk.viamedica.pl.
- [27] Erasmus JJ, Patz EF. POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IMAGING IN THE THORAX. *Clin Chest Med*. 1999;20(4):715-724. doi:10.1016/S0272-5231(05)70250-1.
- [28] Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol*. 1987;22(4):487-497. doi:10.1002/ana.410220408.
- [29] Kobayashi K, Bhargava P, Raja S, et al. Image-guided Biopsy: What the Interventional Radiologist Needs to Know about PET/CT. *Radiographics*. 2012;32:1483-1501. doi:10.1148/rg.325115159.
- [30] Groves AM, Win T, Screatton NJ, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Diffuse Parenchymal Lung Disease: Implications from Initial Experience with ¹⁸F-FDG PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(4):538-545. doi:10.2967/jnumed.108.057901.
- [31] El-Chemaly S, Malide D, Yao J, et al. Glucose Transporter-1 Distribution in Fibrotic Lung Disease. *Chest*. 2013;143(6):1685-1691. doi:10.1378/chest.12-1359.

- [32] Yoon HY, Lee SH, Ha S, Ryu JS, Song JW. The Value of ¹⁸F-FDG PET/CT in Evaluating Disease Severity and Prognosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *J Korean Med Sci.* 2021;36(41). doi:10.3346/jkms.2021.36.e257.
- [33] Atkinson JJ, Gunsten SP, Luehmann HP, et al. Visualizing CCR2-mediated inflammation in pulmonary fibrosis. In: C34. ILD AND IPF: CLINICAL AND MECHANISTIC STUDIES. American Thoracic Society; 2019:A4607-A4607.
- [34] Brody SL, Atkinson JJ, Gunsten SP, et al. First-in-human imaging of CCR2 cell inflammation in idiopathic pulmonary fibrosis. In: D103. IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS: NATURAL HISTORY AND PROGNOSIS. American Thoracic Society; 2019:A7135-A7135.
- [35] Brody SL, Gunsten SP, Luehmann HP, et al. Chemokine Receptor 2-targeted Molecular Imaging in Pulmonary Fibrosis. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):78-89. doi:10.1164/rccm.202004-1132OC.
- [36] NCT03492762.
- [37] Antończak PP, Jurzak M, Adamczyk K, Garnarczyk A, Hartman-Petrycka M. The effect of tranilast on fibroblast activation protein α (FAP- α) expression in normal and keloid fibroblasts in vitro. *Dermatology Review.* 2017;3:300-313. doi:10.5114/dr.2017.68777.
- [38] Fitzgerald AA, Weiner LM. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2020;39(3):783-803. doi:10.1007/s10555-020-09909-3.
- [39] Röhrich M, Leitz D, Glatting FM, et al. Fibroblast Activation Protein-Specific PET/CT Imaging in Fibrotic Interstitial Lung Diseases and Lung Cancer: A Translational Exploratory Study. *Journal of Nuclear Medicine.* 2022;63(1):127-133. doi:10.2967/jnumed.121.261925.
- [40] Mathai SK, Cardwell J, Metzger F, et al. Preclinical Pulmonary Fibrosis Circulating Protein Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(12):1720-1724. doi:10.1164/rccm.202003-0724LE.

- [41] Ganguly T, Tang SY, Bauer N, Sutcliffe JL. Evaluation of Two Optical Probes for Imaging the Integrin $\alpha v\beta 6$ – In Vitro and In Vivo in Tumor-Bearing Mice. *Mol Imaging Biol.* 2020;22(5):1170-1181. doi:10.1007/s11307-019-01469-5.
- [42] John AE, Luckett JC, Tatler AL, et al. Preclinical SPECT/CT Imaging of $\alpha v\beta 6$ Integrins for Molecular Stratification of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Nuclear Medicine.* 2013;54(12):2146-2152. doi:10.2967/jnumed.113.120592.
- [43] Weatherley ND, Eaden JA, Stewart NJ, et al. Experimental and quantitative imaging techniques in interstitial lung disease. *Thorax.* 2019;74(6):611-619. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211779.
- [44] Liu H, Gao L, Yu X, et al. Small-animal SPECT/CT imaging of cancer xenografts and pulmonary fibrosis using a ^{99m}Tc -labeled integrin $\alpha v\beta 6$ -targeting cyclic peptide with improved in vivo stability. *Biophys Rep.* 2018;4(5):254-264. doi:10.1007/s41048-018-0071-1.
- [45] Englert H, Richards BL, Angelides S, et al. ^{99m}Tc -labelled glucosamine in the assessment of systemic sclerosis inflammatory lung disease: a novel inexpensive investigative tool with predictive value. *Ann Nucl Med.* 2021;35(10):1157-1166. doi:10.1007/s12149-021-01653-0.
- [46] Zhang D, Zhuang R, Li J, et al. MicroSPECT Imaging-Guided Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Mice with a Vimentin-Targeting ^{99m}Tc -Labeled N -Acetylglucosamine-Polyethyleneimine. *Mol Pharm.* 2021;18(11):4140-4147. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.1c00545.
- [47] Muzard J, Sarda-Mantel L, Loyau S, et al. Non-Invasive Molecular Imaging of Fibrosis Using a Collagen-Targeted Peptidomimetic of the Platelet Collagen Receptor Glycoprotein VI. *PLoS One.* 2009;4(5):e5585. doi:10.1371/journal.pone.0005585.
- [48] Broens B, Duitman JW, Zwezerijnen GJC, Nossent EJ, van der Laken CJ, Voskuyl AE. Novel tracers for molecular imaging of interstitial lung disease: A state of the art review. *Autoimmun Rev.* 2022;21(12):103202. doi:10.1016/j.autrev.2022.103202.

- [49] Zheng L, Ding X, Liu K, et al. Molecular imaging of fibrosis using a novel collagen-binding peptide labelled with ^{99m}Tc on SPECT/CT. *Amino Acids*. 2017;49(1):89-101. doi:10.1007/s00726-016-2328-7.
- [50] Zinellu A, Carru C, Pirina P, Fois AG, Mangoni AA. A Systematic Review of the Prognostic Significance of the Body Mass Index in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2023;12(2):498. doi:10.3390/jcm12020498.
- [51] Fang C, Huang H, Guo J, Ferienc M, Xu Z. Real-world experiences: Efficacy and tolerability of pirfenidone in clinical practice. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228390. doi:10.1371/journal.pone.0228390.
- [52] Ikeda S, Sekine A, Baba T, et al. Negative impact of anorexia and weight loss during prior pirfenidone administration on subsequent nintedanib treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):78. doi:10.1186/s12890-019-0841-7.
- [53] Nishiyama O, Yamazaki R, Sano H, et al. Fat-free mass index predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017;22(3):480-485. doi:10.1111/resp.12941.
- [54] Nakano A, Ohkubo H, Taniguchi H, et al. Early decrease in erector spinae muscle area and future risk of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):2312. doi:10.1038/s41598-020-59100-5.
- [55] Sangani RG, Ghio AJ, Mujahid H, et al. Outcomes of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Improve with Obesity: A Rural Appalachian Experience. *South Med J*. 2021;114(7):424-431. doi:10.14423/SMJ.0000000000001275.
- [56] Lee JS, Martin-Schwarze A, Freiheit E, Trzaskoma B, Burg C. Real-World Clinical Outcomes Based on Body Mass Index and Annualized Weight Change in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Ther*. 2023;40(2):691-704. doi:10.1007/s12325-022-02382-0.
- [57] Jouneau S, Crestani B, Thibault R, et al. Relationship between body mass index (BMI) and decline in FVC in patients with IPF. In: *Idiopathic Interstitial Pneumonias*. European Respiratory Society; 2019:PA2252. doi:10.1183/13993003.congress-2019.PA2252.

- [58] Yoo JW, Kim J, Song JW. Impact of the revised definition on incidence and outcomes of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):8817. doi:10.1038/s41598-022-12693-5.
- [59] Tang F, Weber B, Stowasser S, Korell J. Parametric Time-to-Event Model for Acute Exacerbations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020;9(2):87-95. doi:10.1002/psp4.12485.
- [60] Dotan Y, Shapiro WB, Male E, et al. Clinical predictors and explant lung pathology of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00261-02019. doi:10.1183/23120541.00261-2019.
- [61] Lee JS, Martin-Schwarze A, Freiheit E, Trzaskoma B, Burg C. Real-World Clinical Outcomes Based on Body Mass Index and Annualized Weight Change in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Ther.* 2023;40(2):691-704. doi:10.1007/s12325-022-02382-0.
- [62] Kulkarni T, Yuan K, Tran-Nguyen TK, et al. Decrements of body mass index are associated with poor outcomes of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *PLoS One.* 2019;14(10):e0221905. doi:10.1371/journal.pone.0221905.
- [63] ZINELLU A, COLLU C, ZINELLU E, et al. IC4: a new combined predictive index of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Panminerva Med.* 2022;64(2). doi:10.23736/S0031-0808.21.04144-6.
- [64] Lee SH, Park JS, Kim SY, et al. Comparison of CPI and GAP models in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):4784. doi:10.1038/s41598-018-23073-3.
- [65] Kishaba T, Nagano H, Nei Y, Yamashiro S. Body mass index—percent forced vital capacity—respiratory hospitalization: new staging for idiopathic pulmonary fibrosis patients. *J Thorac Dis.* 2016;8(12):3596-3604. doi:10.21037/jtd.2016.12.49.
- [66] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL.

- [67] Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):636-643. doi:10.1164/rccm.200703-463PP.
- [68] Buendía-Roldán I, Mejía M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical behavior and aging associated comorbidities. *Respir Med.* 2017;129:46-52. doi:10.1016/j.rmed.2017.06.001.
- [69] Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in Clinical and Physiologic Variables Predict Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):538-542. doi:10.1164/rccm.200211-1311OC.

NOWOCZESNE METODY DIAGNOSTYCZNE W INFEKCYJNYM ZAPALENIU WSIEDZIA – WYKORZYSTANIE MEDYCZYNY NUKLEARNEJ

Julia Wnuk, Marcin Borzęcki, Hanna Porwolik, Mateusz Blaut

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

Abstrakt: Infekcyjne zapalenie wsierdzia (ang. infective endocarditis - IE) jest ciężkim schorzeniem o wysokim wskaźniku śmiertelności spowodowanym infekcją mikrobiologiczną śródbłonna serca lub przylegających do serca naczyń. Ciężkość choroby w połączeniu z niedostatecznie dokładną diagnostyką skłania naukowców do rozwoju nowoczesnych technik obrazowania z wykorzystaniem medycyny nuklearnej. Patofizjologia IE obejmuje miejscowe rozprzestrzenianie się infekcji, przerzuty, ogniska zatorowe i uszkodzenia o podłożu immunologicznym, powodujące różnorodne objawy. Obecnie rozpoznanie IE opiera się o zmodyfikowane kryteria Duke'a, a złotym standardem obrazowania jest echokardiografia. Ze względu na duży odsetek wyników niejednoznacznych multimodalne obrazowanie ma szansę odegrać kluczową rolę w ocenie i leczeniu IE. Ostatnie badania wykazały zachęcające wyniki dla 18F-FDG-PET/CT w diagnostyce IE i infekcji ICED. Badania kliniczne potwierdziły wartość diagnostyczną WBC-SPECT w IE na materiale obcym.

Słowa kluczowe: IZW, PET, SPECT, TK, MRI

Abstract: Infective endocarditis is a severe disease with a high mortality rate caused by microbial infection of the endothelium of the heart or adjacent vessels. The severity of the disease combined with insufficiently accurate diagnostics prompts scientists to develop modern imaging techniques using nuclear medicine. The pathophysiology of IE includes local spread of infection, metastases, emboli and immune-mediated lesions, resulting in a variety of symptoms. Currently, the diagnosis of IE is based on the modified Duke criteria, and the gold standard of imaging is echocardiography. Due to the high percentage of inconclusive results, multimodal imaging has the potential to play a key role in the assessment and treatment of IE. Recent studies have shown encouraging results for 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of IE and ICED infection. Clinical studies have confirmed the diagnostic value of WBC-SPECT in IE on foreign material.

Keywords: IE, PET, SPECT, CT, MRI

1. Wstęp

Infekcyjne zapalenie wsierdzia (ang. infective endocarditis - IE) jest ciężkim schorzeniem spowodowanym infekcją mikrobiologiczną śródbłonna serca lub przylegających do serca naczyń. Ponad jedna trzecia pacjentów umiera w pierwszym roku po postawieniu diagnozy, dlatego wczesne wykrycie IE ma zasadnicze znaczenie dla skutecznego leczenia. Niestety rozpoznanie zapalenia wsierdzia jest trudne ze względu na zmienny obraz kliniczny z często niespecyficznymi objawami. W XXI wieku częstość występowania IE wynosi 3–10 na 100 000 osób, a u osób powyżej 70 roku życia ryzyko zachorowania na to schorzenie znacznie wzrasta do 14,5 na 100 000 osób. Dawniej IE występowało częściej u młodych dorosłych i u osób w średnim wieku z wadami serca, jednak ostatnie badania wykazały znaczne zmniejszenie częstości występowania IE w tych grupach, zwłaszcza w krajach bardziej rozwiniętych. IE coraz częściej obserwuje się u pacjentów z protezami zastawek, cewnikami naczyniowymi, wszczepionymi urządzeniami elektronicznymi, takimi jak rozruszniki i defibrylatory serca, co więcej, może także współistnieć z innymi chorobami, jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek czy niedokrwistość^[1-3]. Obecnie do rozpoznawania infekcyjnego zapalenia wsierdzia stosuje się zmodyfikowane kryteria Duke'a, zgodnie z którymi rozpoznanie definitywnego zapalenia wsierdzia opiera się głównie na dodatnim wyniku posiewu krwi z obecnością typowych mikroorganizmów i wykazaniu infekcyjnego zapalenia wsierdzia w badaniu echokardiograficznym. Jednak czułość echokardiografii jest ograniczona, około 75% dla echokardiografii przezklatkowej (ang. transthoracic echocardiography - TTE) i 85–90% dla echokardiografii przezprzełykowej (ang. transesophageal echocardiography - TEE), także posiewy krwi nie są zbyt dokładną metodą, gdyż mogą być ujemne nawet w 30% potwierdzonych IE. Ciężkość choroby w połączeniu z niedostatecznie dokładną diagnostyką skłania naukowców do rozwoju nowoczesnych technik obrazowania z wykorzystaniem medycyny nuklearnej^[4-7].

2. Etiopatogeneza IE

IE jest wyniszczającą chorobą o wysokim wskaźniku śmiertelności. Częstość jej występowania wzrasta, ponieważ zwiększa się liczba zabiegów, podczas których materiał protetyczny wszczepiany jest do serca. Zgłaszana ogólna śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi 20%, a śmiertelność roczna 40% przy agresywnym leczeniu. Ta choroba zakaźna jest powodowana głównie przez

bakterie, ale również grzyby zostały opisane jako mikroorganizmy przyczynowe. Patofizjologia IE obejmuje miejscowe rozprzestrzenianie się infekcji, przerzuty, ogniska zatorowe i uszkodzenia o podłożu immunologicznym, powodujące różnorodne objawy. Ostre, zagrażające życiu powikłania to zatorowość mózgowia, wieńcowa i obwodowa, które wiążą się z gorszym rokowaniem. Zatorowość występuje w 10–50% przypadków IE. Najczęstszą lokalizacją zatoru jest ośrodkowy układ nerwowy — występujący w 20–40% wszystkich przypadków IE. Największe ryzyko zatorowości obwodowej obserwuje się w ciągu pierwszych 2 tygodni antybiotykoterapii [8, 9]. W praktyce klinicznej zmodyfikowane kryteria Duke'a są stosowane jako wytyczne do diagnozowania pacjentów z podejrzeniem IE. Jednak ze względu na zmienny obraz kliniczny IE pod względem ciężkości, jak również dalsze zajęcie tkanek i narządów, szybka i dokładna diagnoza jest trudna. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wewnątrzsercowym materiałem protetycznym in situ, z powodu cieniowania akustycznego podczas echokardiografii. Wczesna i poprawna diagnoza ma kluczowe znaczenie, ponieważ konsekwencje w zakresie zachorowalności, śmiertelności i obciążeń finansowych w przypadku IE są poważne. Prawidłowe rozpoznanie warunkuje możliwość wczesnego wdrożenia odpowiedniego leczenia, co z kolei poprawia wyniki kliniczne IE. Co więcej, zmodyfikowane kryteria Duke'a nigdy nie zostały zweryfikowane pod kątem zakażenia związanego z wszczepialnymi elektronicznymi urządzeniami kardiologicznymi (ang. implantable cardiac electronic device – ICED), ale mogą być wykorzystane do ukierunkowania diagnozy w tym stanie. Multidyscyplinarny zespół, w skład którego wchodzi kardiolog, kardiochirurg, specjaliści chorób zakaźnych, mikrobiolog, specjaliści obrazowania i inni, został formalnie rekomendowany przez zaktualizowane wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do określenia ostatecznej diagnozy [1, 10, 11]. O ile badania mikrobiologiczne i echokardiografia w połączeniu z tomografią komputerową (ang. computed tomography – CT) lub mniej dostępnym, a przez to rzadziej stosowanym obrazowaniem metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging - MRI) są wystarczające do rozpoznania w większości przypadków zapalenia wsierdza natywnej zastawki (ang. native valve endocarditis - NVE), o tyle obrazowanie echokardiograficzne i CT/MRI może być niejednoznaczne u pacjentów z zapaleniem wsierdza protezy zastawki (ang. prosthetic valve endocarditis – PVE), z wszczepionymi urządzeniami kardiologicznymi oraz w bardzo wczesnym stadium choroby. Aktywne poszukiwanie pierwotnych i wtórnych ognisk zakażenia ma kluczowe znaczenie przed zaplanowaniem operacji. Jeśli nie zostaną zidentyfikowane wszystkie ogniska

zakażenia, po zakończeniu terapii może dojść do ponownego rozsiewu drobnoustrojów [5, 8, 12]. Wykrycie niedomykalności okołozastawkowej, utrzymującej się gorączki lub nowych zaburzeń przewodzenia powinno skłonić do rozważenia zastosowania CT lub technik nuklearnych, jeśli TEE było niediagnostyczne. Zakażenie jest niezwykle ciężkim powikłaniem po wszczępieniu urządzenia wspomagającego lewą komorę, ponieważ usunięcie urządzenia nie jest możliwe w przypadku większości pacjentów. Odnotowano 50% śmiertelności podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 23 miesiące. Badanie fizykalne i badania laboratoryjne są niewiarygodne, a posiewy krwi mogą być ujemne, jeśli podano antybiotyki. W przypadku zakażenia związanego z ICED echokardiografia rzadko odgrywa rolę ze względu na artefakty, a artefakty z metalowych elementów również poważnie ograniczają użyteczność CT [3, 13]. Wszystkie te informacje wskazują na konieczność zastosowania klinicznie lepszych narzędzi do poprawy diagnozy IE [8].

3. Konwencjonalne metody diagnostyki obrazowej IE

Multimodalne obrazowanie odgrywa kluczową rolę w ocenie i leczeniu IE. Zarówno TTE i TEE określają lokalizację i wielkość wegetacji, oceniają okołozastawkowe rozprzestrzenianie się zakażenia i posiadają dodatkową zaletę polegającą na określeniu skutków hemodynamicznych zakażenia zastawki lub wszczępionego urządzenia. NVE jest skutecznie oceniane za pomocą echokardiografii. Czasami jednak wymagane jest dodatkowe badanie obrazowe, gdy po TEE pozostaje niepewność diagnostyczna, np. na skutek wykorzystania ICED [3, 14, 15]. Obecność zastawki i ICED konsekwentnie zmniejsza czułość i swoistość echokardiografii do około 20% w przypadku TTE i około 90% w przypadku TEE [1]. Istnieje szerokie spektrum obrazowania IE, obejmujące cechy anatomiczne (wielodetektorowa tomografia komputerowa, ang. multidetector computed tomography - MDCT), ustalenia anatomiczno-funkcjonalne (echo doppler) oraz podejścia hybrydowe łączące cechy anatomiczne i metaboliczne, takie jak modalności medycyny nuklearnej [2]. U pacjentów z wysoce podejrzanym NVE należy wykonać zarówno TEE, jak i MDCT w celu zobrazowania zmian wewnątrzsercowych, a także 18F-FDG-PET/CT w celu wykrycia ognisk pozasercowych i zmian wewnątrzsercowych w przypadku utrzymującego się podejrzenia [5].

3.1. Echokardiografia

Echokardiografia jest podstawową metodą obrazowania w przypadku niewydolności serca, ponieważ pozwala na ocenę funkcji prawej i lewej komory oraz ilościową ocenę funkcji zastawek. Struktury zlokalizowane z przodu, takie jak zastawka trójdzielna, mogą być najlepiej ocenione za pomocą TTE, jednak struktury położone z tyłu najlepiej obrazuje się za pomocą TEE. Wszyscy pacjenci z IE powinni zostać poddani badaniu TTE i TEE w celu wykrycia zmian zastawkowych i powikłań okołozastawkowych. MDCT należy stosować do oceny rozległości zmian okołozastawkowych, gdy obrazy echokardiograficzne są suboptymalne lub niejednoznaczne [2, 16].

3.2. Wielodetektorowa tomografia komputerowa

MDCT jest w stanie badać struktury serca i tętnice wieńcowe dzięki innowacjom technologicznym umożliwiającym obrazowanie w przekrojach o grubości 0,5 mm. MDCT ma zwiększoną rozdzielczość przestrzenną i nie ma na nią wpływu cieniowanie akustyczne. Zwiększona rozdzielczość przestrzenna pozwala na ocenę zmian okołozastawkowych. Za pomocą MDCT można również wykryć pierwotne lub związane z IE choroby płuc, takie jak ropnie lub martwicze złogi. Ułatwia skuteczne obrazowanie pierścienia trójdzielnego i płatków. Ponieważ zastawka trójdzielna jest umiejscowiona do przodu i obrócona o 45°, obrazowanie przy użyciu TEE w projekcjach środkowo-przelykowych i przezżołądkowych jest często trudne. Obrazowanie TTE jest często niewystarczające, ponieważ płatek zastawki trójdzielnej jest cieńszy niż zastawka mitralna, a jej pierścień ma kształt siodła z osiami przednio-przegrodową i tylnoboczną na górze siodła. W niektórych przypadkach może być wymagane wielomodalne obrazowanie, aby ułatwić wczesne rozpoznanie IE, w celu zapewnienia pacjentom terminowej terapii antybiotykowej lub kardiochirurgicznej. Techniki obrazowania z wykorzystaniem medycyny nuklearnej należy rozważyć w przypadku niepewności diagnostycznej po zastosowaniu wyżej wymienionych metod [2].

4. Obrazowanie za pomocą technik molekularnych

Obrazowanie perfuzji i funkcji mięśnia sercowego za pomocą radionuklidów jest znane od dziesięcioleci pozostając wiarygodnym sposobem oceny klinicznej w chorobie niedokrwiennej serca, natomiast potencjał tej metody

pozwała na badanie szlaków molekularnych. Jest to wyjątkowa zaleta obrazowania za pomocą radionuklidów, która do niedawna była niedoceniana w medycynie sercowo-naczyniowej. Obecnie metody obrazowania molekularnego zyskują akceptację kliniczną. Pojawienie się klinicznego obrazowania molekularnego układu sercowo-naczyniowego przyniosło przełomowy wkład w ewolucję terapii sercowo-naczyniowej i stanowi podwaliny dla nowatorskich, zindywidualizowanych terapii ukierunkowanych na cząsteczki i opartych o obrazowanie molekularne [17, 18]. Wykazano, że MDCT i techniki obrazowania jądrowego, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography – PET) i scyntygrafia białych krwinek (ang. white blood cells single-photon emission computed tomography - WBC-SPECT), zmniejszają częstość błędnie rozpoznanego IE, zwłaszcza w przypadku PVE, okołozastawkowego szerzenia się zakażenia i zakażeń związanych z ICED [3]. 18F-FDG-PET/CT i WBC-SPECT/CT mogą okazać się przydatne na kilku etapach diagnostyki IE. Rzeczywiście, zmiany morfologiczne wywołane przez IE są poprzedzone zmianami funkcjonalnymi, co pokazuje obrazowanie za pomocą medycyny nuklearnej. Biorąc pod uwagę fakt, że opóźnione rozpoczęcie leczenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu lub zatorów septycznych, wczesne rozpoznanie za pomocą scyntyigrafii może poprawić rokowanie chorych na IE. Obrazowanie metodami medycyny nuklearnej jest coraz częściej stosowane u chorych z podejrzeniem IE. Europejskie wytyczne z 2015 roku uznały wyniki scyntyigrafii 18F-FDG-PET/CT i WBC-SPECT/CT za główne kryteria rozpoznania IE, zwłaszcza u pacjentów ze sztuczną zastawką i niejednoznacznym badaniem echokardiograficznym. Techniki te pozwalają również na badanie zatorów septycznych, a 18F-FDG-PET/CT może również wykryć potencjalne wrota zakażenia. Biorąc pod uwagę wysoką czułość 18F-FDG-PET/CT i wysoką swoistość WBC-SPECT/CT, połączenie obu metod jest obiecującym podejściem do diagnostyki IE [7, 12, 19-21].

4.1. PET

Pozytonowa tomografia emisyjna 18F-fluorodeoksyglukozy (18F-FDG PET) jest stosunkowo nową techniką, częściej stosowaną w diagnostyce różnych chorób zakaźnych i ocenie stopnia zaawansowania raka, która daje nadzieję na lepszą ocenę możliwego IE zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Duke'a. Technika ta uwidacznia obszary zwiększonego metabolizmu glukozy odpowiadające aktywnemu zapaleniu, które można zmapować do konwencjonalnych zestawów danych CT, aby zapewnić anatomiczne

punkty orientacyjne. Jego użyteczność wynika ze zdolności 18F-FDG do aktywnego wbudowywania się w aktywowane leukocyty, makrofagi i limfocyty T CD4+ obecne w miejscach infekcji. Dobra jakość obrazu PET, wysoka dokładność diagnostyczna, która jest względnie niezależna od budowy ciała, krótkie czasy akwizycji, bezpieczeństwo dzięki niskiej ekspozycji na promieniowanie oraz wyjątkowa zdolność do ilościowego określania przepływu krwi w mięśniu sercowym są istotnymi i klinicznie ważnymi właściwościami. Chociaż wczesne badania wzbudziły obawy związane z niską czułością w wykryciu NVE, 18F-FDG-PET może wykrywać odległe zatory i dowody zakażenia przerzutowego, zwiększając czułość w porównaniu z TTE i TEE. 18F-FDG-PET ma tę przewagę nad MDCT, że z zasady obrazowaniu podlega cały szkielet, a nie tylko jama klatki piersiowej. Jednakże, podobnie jak w przypadku wszystkich technik obrazowania, wyniki uzyskane przy pomocy 18F-FDG-PET należy interpretować z ostrożnością. Obecnie nie jest możliwe odróżnienie sterylnej, pooperacyjnej odpowiedzi zapalnej od zakażenia. 18F-FDG-PET nie pozwala też na rozróżnienie skrzepliny, miękkiej blaszki miażdżycowej lub reakcji na ciało obce ^[1, 4, 5, 22].

4.1.1. Protokół obrazowania 18F-FDG-PET/CT

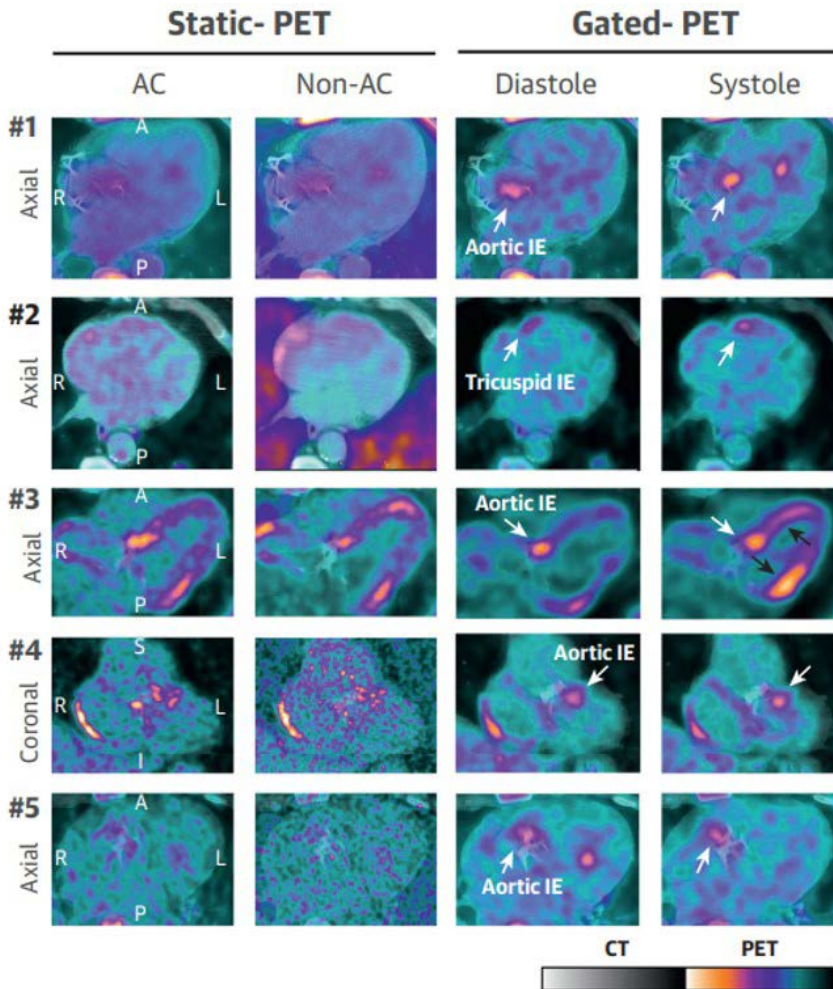
Pacjenci otrzymywali niskowęglowodanowy, wysokotłuszczowy posiłek wieczorem przed obrazowaniem 18F-FDG-PET, a następnie zostali poproszeni o poszczenie przez co najmniej 12 godzin, aby ograniczyć fizjologiczny wychwyty 18F-FDG przez mięsień sercowy. Obrazowanie wykonywano tylko wtedy, gdy poziom glukozy na czczo był niższy niż 7,7 mmol/l przed wstrzyknięciem dożylnym 18F-FDG. Obrazowanie rozpoczęto 60 minut po wstrzyknięciu 18F-FDG od niewzmocnionej CT z niską dawką, po którym następowała akwizycja PET całego ciała w trybie trójwymiarowym. Niskodawkową CT wykorzystano do korekcji atenuacji obrazów PET oraz do lokalizacji struktur protetycznych i tkankowych. Analiza obrazu opierała się na interpretacji wizualnej i półilościowym pomiarze wychwyty 18F-FDG. W analizie wizualnej aktywność hipermetaboliczną w obszarze protezy lub okolicy protezy uznano za nieprawidłową ^[14, 23].

4.1.2. Dokładność diagnostyczna

Ostatnie badania wykazały zachęcające wyniki dla 18F-FDG-PET/CT w diagnostyce IE i infekcji ICED, jak również w wykrywaniu powikłań

pozasercowych. Oceniano dokładność diagnostyczną 18F-FDG-PET/CT u pacjentów z podejrzeniem NVE, PVE i zakażeń związanych z ICED. Dla całej grupy zgłoszono czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną i ujemną wartość predykcyjną odpowiednio 82%, 96%, 94% i 87%. W podgrupie pacjentów z wewnątrzsercowym materiałem protetycznym liczby te wyniosły odpowiednio 96%, 94%, 93% i 97%. Badanie 18F-FDG-PET/CT dało wynik ujemny we wszystkich 6 przypadkach z ostatecznym rozpoznaniem NVE, co potwierdza ograniczoną czułość w tym stanie. Natomiast warto podkreślić, iż w tym badaniu użycie 18F-FDG-PET/CT pozwoliło na identyfikację 26% zatorowości septycznej i 10% ognisk złośliwych. Przy podejrzeniu NVE 18F-FDG-PET/CT wydaje się generalnie nieprzydatny w diagnostyce ognisk sercowych, ale dostarcza ważnych informacji o pozasercowych ogniskach zakaźnych [5, 24, 25]. Czułość zmodyfikowanych kryteriów Duke'a w rozpoznawaniu PVE można zwiększyć, jeśli wyniki 18F-FDG-PET/CT zostaną włączone do kompleksowego podejścia obejmującego parametry kliniczne, mikrobiologiczne i echokardiograficzne. Szacuje się, że dodanie 18F-FDG-PET/CT jako głównego kryterium przy przyjęciu mogłoby niemal dwukrotnie zwiększyć czułość diagnostyczną. Niektórzy badacze zalecili również zastosowanie hybrydowego bramkowania elektrokardiograficznego i PET/CT ze wzmocnieniem kontrastowym (rysunek 1.). PET/CT z kontrastem oznacza wzrost złożoności procedury. Konsekwencjami wprowadzenia 18F-FDG-PET/CT byłoby ostatecznie zapobieganie nawrotom, zmniejszenie chorobowości poprzez zmniejszenie powikłań, a co za tym idzie kosztów finansowych, oraz niższa śmiertelność. 18F-FDG-PET/CT okazał się również opłacalny w diagnostyce pacjentów z bakterią Gram-dodatnią z wysokim ryzykiem rozwoju zakażenia przerzutowego. 18F-FDG-PET/CT ma duży potencjał poprawy wyników leczenia pacjentów z podejrzeniem IE [1, 10, 26, 27]. Jednak, pomimo wielu korzyści w diagnostyce PVE, 18F-FDG-PET ma pewne ograniczenia. Obecność intensywnego wychwytu mięśnia sercowego może utrudniać analizę konturów protezy zastawkowej. Ponadto wychwyty 18F-FDG jest często obecny w niezainfekowanych przeszczepach lub materiale, w którym ma miejsce przewlekłe aseptyczne zapalenie i może być trudny do odróżnienia od procesu zakaźnego. W późniejszym okresie po operacji intensywność stanu zapalnego wokół protez ma tendencję do zmniejszania się, dzięki czemu można je łatwiej odróżnić od procesów infekcyjnych [14, 27]. Podsumowując, ujemny wynik 18F-FDG-PET/CT nie powinien być interpretowany jako wykluczenie NVE. U pacjentów z możliwym lub odrzuconym NVE według zmodyfikowanych kryteriów Duke'a, 18F-FDG-PET/

CT może być stosowany w przypadku utrzymującego się podejrzenia NVE ze względu na swoją wysoką specyficzną w przypadku nieprawidłowego wychwytu 18F-FDG w okolicy zastawki. U pacjentów z podejrzeniem NVE badanie 18F-FDG-PET/CT jest ważne w wykrywaniu przerzutów, co już uzasadnia konieczność wykonania badania 18F-FDG-PET/CT u wszystkich pacjentów z NVE [5].



Rysunek 1. Obrazy uzyskane za pomocą PET/CT na przekrojach osiowych lub czołowych ze statycznego obrazowania PET zrekonstruowane z korektą atenuacji lub bez niej oraz z bramkowanego PET w końcowym rozkurczu i końcowym skurczu u 5 pacjentów, u których ogniska IE (ze strzałkami) zostały dokładnie wykryte za pomocą bramkowanych skanów PET, ale nie za pomocą statycznych skanów PET. Obszary mięśnia sercowego z wychwytem FDG są oznaczone strzałkami [27].

4.1.3. Wychwyty fizjologiczny

Ostatnio w wielu badaniach zaleca się stosowanie 18F-FDG-PET/CT w diagnostyce IE, zwłaszcza gdy wyniki echokardiografii i posiewu krwi są niejednoznaczne lub ujemne, co utrudnia postawienie ostatecznego rozpoznania. W opublikowanych badaniach z ostatnich lat podkreślono ważną rolę PET/CT, zwłaszcza w diagnostyce PVE, ze względu na podwyższoną czułość i swoistość badania, zmniejszającą liczbę błędnie diagnozowanych pacjentów. Jednak 18F-FDG-PET/CT może stwarzać pewne ograniczenia ze względu na wysoki fizjologiczny wychwyty mięśnia sercowego, który przeszkadza w wykrywaniu wychwyty patologicznego. Wychwyty 18F-FDG przez mięsień sercowy jest bardzo zróżnicowany wśród pacjentów, a nawet u tego samego pacjenta w różnych badaniach. Ryzyko artefaktów wzrasta wraz ze wzrostem wychwyty fizjologicznego, a obecność artefaktów bardzo utrudnia interpretację obrazu i może maskować potencjalnie patologiczny wychwyty 18F-FDG [28]. Ograniczenie takie można zredukować poprzez odpowiednie przygotowanie pacjenta, lepszą znajomość przebiegu klinicznego choroby i prowadzonego leczenia. Podstawowym wyzwaniem jest rozróżnienie patologicznego wychwyty 18F-FDG w zmianach chorobowych od wychwyty fizjologicznego w prawidłowym mięśniu sercowym. Wychwyty w prawidłowym mięśniu sercowym zależy głównie od insuliny, poziomu glukozy we krwi i poziomu wolnych kwasów tłuszczowych (ang. free fatty acids - FFA) we krwi. Przesunięcie zużycia energii przez mięsień sercowy w kierunku glukozy następuje w warunkach obniżonego FFA oraz podwyższonego poziomu insuliny i glukozy we krwi, podczas gdy na czczo wzrost stężenia FFA i spadek stężenia insuliny i glukozy powoduje przesunięcie zużycia energii przez mięsień sercowy z glukozy w kierunku FFA. Komórkowy transporter glukozy typu 4 (GLUT4) pośredniczy w tym ostatnim działaniu hamującym, podczas gdy GLUT1 i GLUT3 są głównymi transporterami, które pośredniczą w zwiększonym zużyciu glukozy w odpowiedzi komórek zapalnych. Manipulując odpowiedzią GLUT4, możliwe jest zahamowanie fizjologicznego zużycia glukozy w mięśniu sercowym niezależnie od procesów zapalnych. W większości badań 18F-FDG-PET/CT wykonywano po minimum 12 - godzinnym okresie głodzenia i poprzedzającym je posiłku bogatotłuszczowym i niskowęglowodanowym [1, 5]. Obecnie stosuje się trzy główne opcje tłumienia fizjologicznego wychwyty mięśnia sercowego: przedłużone głodzenie, dożylnie podanie heparyny niefrakcjonowanej w celu aktywacji lipoprotein i lipaz wątrobowych oraz preparat dietetyczny LCHPHF. Niestety, intensywny wychwyty 18F-FDG przez mięsień sercowy

można zaobserwować nawet w warunkach długotrwałego głodzenia. Podanie heparyny przed testem będzie wymagało nadzoru lekarskiego i czasami może spowodować nieoczekiwane powikłania, zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem krwawienia. Przygotowanie diety LCHPHF rozpoczęte 72 godziny przed badaniem może odpowiednio zahamować fizjologiczny wychwyty mięśnia sercowego, prowadząc do znacznej poprawy interpretowalności i dokładności diagnostycznej skanów 18F-FDG-PET/CT w wykrywaniu IE i zmniejszenia liczby badań niediagnostycznych. Wychwyty mięśnia sercowego obserwowany w bezpośrednim okresie pooperacyjnym może być bardziej związany z przetrwałymi zmianami zapalnymi niż z trwającą infekcją [1, 25, 26, 29].

4.2. SPECT

Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. single-photon emission computed tomography - SPECT) to technika jądrowa, która mierzy promieniowanie gamma emitowane przez wstrzyknięte radionukleotydy. Pozyskuje się i rekonstruuje wiele obrazów płaskich 2D, aby zapewnić anatomiczną lokalizację w 3D. WBC-SPECT polega na radioznakowaniu autologicznych leukocytów za pomocą ^{99m}Tc . Leukocyty znakowane radioaktywnie są następnie wstrzykiwane dożylnie i gromadzą się w miejscu aktywnego zakażenia. Porównanie wczesnych i późnych zmian pozwala na różnicowanie stanu zapalnego i zakażenia. Technika ta jest najbardziej czuła w ostrej fazie, ale SPECT jest bardziej czasochłonny niż 18F-FDG-PET/CT, wymaga kontaktu z krwią w celu przygotowania radiofarmaceutyków, ponadto rozdzielczość przestrzenna WBC-SPECT jest niższa niż w przypadku PET/CT. Badania kliniczne potwierdziły wartość diagnostyczną WBC-SPECT w IE na materiale obcym. W rezultacie jego użycie zostało włączone do wytycznych ESC 2015 jako uzupełnienie TEE/TTE w możliwym PVE. Zwiększona swoistość u pacjentów, którzy niedawno przeszli operację, ma zalety: w grupie pacjentów ocenianych za pomocą SPECT z podejrzeniem IE czułość wyniosła 90%, a swoistość 100%. Niestety, obecne dane są w większości ograniczone do NVE i PVE, dlatego konieczne będzie przeprowadzenie dodatkowych badań w celu ustalenia pełnej roli SPECT w podejrzeniu IE [4, 20]. Cyfrowa akwizycja obrazów scyntygraficznych jest również procesem wieloetapowym. Ze względu na zróżnicowaną biodystrybucję leukocytów we krwi, szpiku kostnym, miejscach zakażenia i sterylnych ogniskach zapalnych, obrazy wychwyty radioznacznika są rejestrowane w trzech odstępach czasu od wstrzyknięcia znakowanych leukocytów: obrazy wczesne po 30 minutach, obrazy

opóźnione po 3–6 godzinach, a późne obrazy po 20–24 godzinach. Obraz wczesny służy jako kontrola jakości znakowania leukocytów. Cykl opóźnionych akwizycji obrazów scyntygraficznych u pacjentów z podejrzeniem IE obejmuje akwizycję płaskich obrazów klatki piersiowej, akwizycję obrazów SPECT/CT klatki piersiowej oraz obrazowanie całego ciała (ang. whole body - WB). Obrazowanie WB wykonuje się w celu wykrycia ewentualnych zatorów septycznych lub innych ognisk zapalnych. SPECT/CT umożliwia precyzyjne określenie anatomiczne miejsc wychwytu radioznacznika. W hybrydowych aparatach SPECT/CT promieniowanie X z wielodetektorowej rzędowej tomografii komputerowej (stosowanej również w celu korygowania osłabienia promieniowania gamma w ciele pacjenta) jest wykorzystywane do lokalizacji zmian obrazowych SPECT. Ocena wyników scyntygraficznych wymaga od specjalisty medycyny nuklearnej dużego doświadczenia. Trudności interpretacyjne wynikają z akumulacji radioznacznika nieswoistego dla stanu zapalnego, głównie w obrębie przewodu pokarmowego, układu moczowego, płuc, wątroby i śledziony. Rozpoznanie zakażenia opiera się na porównaniu opóźnionych i późnych obrazów. O zapaleniu w danej lokalizacji świadczy charakterystyczny wzorzec narastania aktywności radioznacznika w obrazach seryjnie pozyskiwanych — obszary zakażenia powinny być widoczne na obrazach opóźnionych, a na obrazach późnych powinna być widoczna dalsza akumulacja leukocytów. Jeśli chodzi o rozpoznanie IE, wyniki scyntygraficzne można uznać za pozytywne, jeśli w okolicy serca stwierdza się zwiększenie wychwytu radioznacznika. Wynik jest ujemny, gdy nie obserwuje się nieprawidłowego wychwytu w okolicy serca, a jednoznaczny, gdy obserwuje się stabilny lub zmniejszający się wychwyty radioznacznika [2, 14, 30].

4.2.1. Protokół obrazowania WBC-SPECT

Badanie obejmuje kilka etapów i nie wymaga specjalnego przygotowania pacjenta. Pierwszym krokiem jest pobranie około 50 ml krwi pacjenta i wyizolowanie leukocytów. Drugim etapem jest znakowanie HMPAO technetem-^{99m} w celu uzyskania radiofarmaceutyku, [^{99m}Tc]-HMPAO. [^{99m}Tc]-HMPAO jest związkiem lipofilowym, który biernie dyfunduje przez błony leukocytów i zostaje uwięziony wewnątrz komórki w wyniku przekształcenia w związek hydrofilowy lub wiązania się z niedyfuzyjnymi białkami i organelami komórkowymi. Trzecim krokiem jest znakowanie leukocytów *in vitro* za pomocą [^{99m}Tc]-HMPAO. Czwartym krokiem jest ponowne wstrzyknięcie leukocytów poprzez dożylnie podanie pacjentowi znakowanych leukocytów.

Wreszcie, obrazy są pozyskiwane w określonych warunkach czasowych i strukturalnych, a następnie poddawane specjalistycznej interpretacji [1, 8, 14].

4.2.2. Dokładność diagnostyczna

Na podstawie metaanalizy z 2018 roku ogólną skuteczność diagnostyczną WBC-SPECT w badaniu IE u chorych z podejrzeniem NVE i PVE oszacowano jako: czułość: 86%, swoistość: 97%. W odniesieniu do zakażeń związanych z ICED skuteczność diagnostyczną WBC-SPECT oceniono następująco: czułość: 94%, swoistość: 100%. Warto podkreślić, iż prawidłowe wykonanie znakowania leukocytów nie obniża ich zdolności chemotaktycznych. Obniżona czułość techniki, pod warunkiem prawidłowego wykonania znakowania leukocytów, może wynikać między innymi z leukopenii u pacjenta, również na skutek długotrwałej antybiotykoterapii przed badaniem oraz etiologii toczącej się infekcji. Przewlekły stan zapalny wynikający ze zdolności mikroorganizmów do przetrwania na powierzchni śródbłonka bez wywoływania ostrej odpowiedzi zapalnej układu odpornościowego zmniejsza gromadzenie się leukocytów w danym miejscu. W przypadku infekcji *Candida* kluczowym czynnikiem jest rodzaj komórek gromadzących się w miejscu zapalenia. Znane są również mechanizmy obronne specyficzne dla poszczególnych gatunków bakterii, takie jak zewnątrzkomórkowe proteazy wytwarzane przez *Enterococcus faecalis*, które mogą modulować odpowiedź obronną gospodarza, prowadząc do zmniejszenia rekrutacji krążących leukocytów w miejscu zakażenia [2, 14]. Warto zauważyć, że zastosowanie technik obrazowania radioizotopowego z leukocytami znakowanymi *in vitro* w badaniu procesów zapalnych jest bardzo złożonym podejściem diagnostycznym. Wymaga wysokiego poziomu wiedzy fachowej personelu w zakresie izolacji leukocytów, znakowania radioizotopowego i ponownego podawania, a także niezbędne jest przestrzeganie ograniczeń czasowych na każdym etapie procedury. WBC-SPECT wykazała doskonałą swoistość w wykrywaniu infekcji okołozastawkowych i ropni u pacjentów z podejrzeniem PVE. Ponadto intensywność okołozastawkowej akumulacji radioznakowanych leukocytów w scyntygrafii pozwala na ocenę miejscowej i rozległej aktywności zakaźnej, a zatem stanowi interesujący marker prognostyczny u pacjentów z PVE [1, 8].

4.3. PET a SPECT

Rozbieżności między wynikami 18F-FDG-PET/CT i WBC-SPECT wystąpiły u 31% pacjentów. 18F-FDG-PET/CT oferuje wysoką czułość w wykrywaniu aktywnego zakażenia u pacjentów z podejrzeniem PVE i niejednoznacznymi wynikami echokardiografii. WBC-SPECT zapewnia jednak korzyści w postaci wyższej swoistości niż 18F-FDG-PET/CT w diagnostyce IE i należy ją rozważyć w przypadku niejednoznacznych wyników 18F-FDG-PET/CT lub w ciągu pierwszych 2 miesięcy po operacji kardiologicznej [14].

5. Cele na przyszłość

Diagnostyka obrazowa IE często wymaga multimodalnego podejścia obrazowego z wyborem różnych technik obrazowania w zależności od konkretnego typu IE i lokalizacji choroby, ciężkości stanu klinicznego, adekwatności obrazowania kontrastowego i dostępnych metod. Wymaga wkładu specjalistycznego zespołu kardiologicznego, aby zapewnić terminową diagnozę i opiekę. Rola alternatywnych technik obrazowania, takich jak medycyna nuklearna, powinna być dalej oceniana w badaniach z randomizacją [2, 31]. Obecne postępy w obrazowaniu molekularnym obejmują nowe znaczniki specyficzne dla bakterii i znaczniki przeciwciał skierowane przeciwko składnikom błony komórkowej bakterii. Na przykład kwas 11C-para-aminobenzoesowy jest znacznikiem na bazie węglowodanów, który jest metabolizowany wyłącznie przez organizm zakaźny. Jeśli chodzi o CT, skanery wielodetektorowe są obecnie bardziej dostępne i poprawiają rozdzielczość przestrzenną przy jednoczesnym zmniejszeniu narażenia na promieniowanie. Powszechne wprowadzenie algorytmów rekonstrukcji iteracyjnej również poprawiło jakość obrazu. Sztuczna inteligencja wpływa korzystnie na rozwój obrazowania techniką MRI poprzez skrócenie czasu skanowania. Dostępność metod tomograficznych i jądrowych może być szczególnie pomocna w przypadku zajęcia okołozastawkowego i obecności urządzeń, w tym protez zastawek i ICED. Na razie rola MRI polega głównie na ocenie pozasercowej w celu wykrycia powikłań zatorowych i wykrycia zapalenia mięśnia sercowego [3]. Ostatecznym celem udoskonalania wytycznych jest zapewnienie jasnych wskazówek, kiedy wykonać 18F-FDG-PET/CT zarówno w ramach diagnostyki, jak i w warunkach terapeutycznych indywidualnego pacjenta (medycyna spersonalizowana). To, czy 18F-FDG-PET/CT jest korzystne dla skrócenia hospitalizacji, zmniejszenia powikłań

klinicznych i kosztów, należy ocenić w badaniach prospektywnych. Wreszcie, kolejnym interesującym rozwiązaniem w przyszłości jest zastosowanie hybrydowych kamer do obrazowania PET/MRI u kwalifikujących się pacjentów. Ta kombinacja może być potencjalnie użyteczna ze względu na niższą ekspozycję na promieniowanie, unikalne właściwości MRI i zdolność do powtarzalnego skanowania, ale metalowe urządzenia muszą być kompatybilne z MRI ^[10].

6. Podsumowanie

W ciągu ostatnich kilku dekad nastąpiła ciągła poprawa obrazowania serca, a obecnie wytyczne wskazują na coraz większy zakres technik. Echokardiografia pozostaje najczęściej stosowaną techniką obrazowania serca w IE i jako jedyna jest potrzebna u większości pacjentów. Obecnie istnieją dowody na to, że MDCT i obrazowanie jądrowe są przydatne w zmniejszaniu liczby niejednoznacznych rozpoznań, zwłaszcza gdy podejrzewa się IE na materiale protetycznym lub zakażenie związane z ICED. Niemniej jednak rozpoznanie IE pozostaje wieloczynnikowe, a wyniki badań obrazowych serca należy łączyć z innymi kryteriami. Poza diagnostyką obrazowanie serca ma duży wpływ na rokowanie, wskazania do wczesnej operacji oraz obserwację pacjenta. Specyficzna wiedza wymagana do wdrożenia i interpretacji wszystkich technik obrazowania oraz złożoność procesu decyzyjnego podkreślają potrzebę multidyscyplinarnego zarządzania trudnymi przypadkami w wyspecjalizowanych zespołach zajmujących się IE ^[20, 32-34].

Referencje

- [1] Granados U, Fuster D, Pericas JM, i in. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis and Implantable Cardiac Electronic Device Infection: A Cross-Sectional Study. *J Nucl Med*. 2016;57(11):1726-1732. doi:10.2967/jnumed.116.173690.
- [2] Avtaar Singh SS, Costantino MF, D'Addeo G, Cardinale D, Fiorilli R, Nappi F. A narrative review of diagnosis of infective endocarditis—imaging methods and comparison. *Ann Transl Med*. 2020;8(23):1621-1621. doi:10.21037/atm-20-4555.
- [3] Horgan SJ, Mediratta A, Gillam LD. Cardiovascular Imaging in Infective Endocarditis. *Circ: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(7). doi:10.1161/circimaging.120.008956.

- [4] Harding D, Prendergast B. Advanced imaging improves the diagnosis of infective endocarditis. *F1000Res*. 2018;7:674. doi:10.12688/f1000research.13791.1.
- [5] Kouijzer IJE, Berrevoets MAH, Aarntzen EHJG, i in. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography combined with computed tomography as a diagnostic tool in native valve endocarditis. *Nuclear Medicine Communications*. 2018;39(8):747-752. doi:10.1097/mnm.0000000000000864.
- [6] Pettersson GB, Coselli JS, Pettersson GB, i in. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis: Executive summary. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(6):1241-1258.e29. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.09.093.
- [7] Sobreiro DI, Sampaio RO, Siciliano RF, i in. Early Diagnosis and Treatment in Infective Endocarditis: Challenges for a Better Prognosis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Published online 2018. doi:10.5935/abc.20180270.
- [8] Jasińska A, Teresińska A, Hryniewiecki T. Diagnosis of infective endocarditis with nuclear medicine techniques: use of SPECT/CT with [99mTc]Tc-HMPAO-labelled leukocytes. *Folia Cardiologica*. 2022;17(2):100-108. doi:10.5603/fc.2022.0015.
- [9] Şimşek-Yavuz S. Consensus Report on Diagnosis, Treatment and Prevention of Infective Endocarditis by Turkish Society of Cardiovascular Surgery (TSCVS), Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (KLIMIK), Turkish Society of Cardiology (TSC), Turkish Society of Nuclear Medicine (TSNM), Turkish Society of Radiology (TSR), Turkish Dental Association (TDA) and Federation of Turkish Pathology Societies (TURK-PATH) Cardiovascular System Study Group. *Turk Gogus Kalp Dama*. 2020;28(1):2-42. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2020.01954.
- [10] Gomes A, Slart RHJA, Sinha B, Gludemans AWJM. 18F-FDG PET/CT in the Diagnostic Workup of Infective Endocarditis and Related Intracardiac Prosthetic Material: A Clear Message. *J Nucl Med*. 2016;57(11):1669-1671. doi:10.2967/jnumed.116.176826.

- [11] Hyafil F, Rouzet F, Le Guludec D. Nuclear imaging for patients with a suspicion of infective endocarditis: Be part of the team! *J Nucl Cardiol.* 2015;24(1):207-211. doi:10.1007/s12350-015-0369-z.
- [12] Musso M, Petrosillo N. Nuclear Medicine in Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis: An Update. *BioMed Research International.* 2015;2015:1-7. doi:10.1155/2015/127325.
- [13] Delahaye F, M'Hammedi A, Guerpillon B, i in. Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(2):151-158. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.065.
- [14] Rouzet F, Chequer R, Benali K, i in. Respective Performance of 18F-FDG PET and Radiolabeled Leukocyte Scintigraphy for the Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. *J Nucl Med.* 2014;55(12):1980-1985. doi:10.2967/jnumed.114.141895.
- [15] Holte E, Dweck MR, Marsan NA, i in. EACVI survey on the evaluation of infective endocarditis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2020;21(8):828-832. doi:10.1093/ehjci/jeaa066.
- [16] Flotats A, Knuuti J, i in. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;38(1):201-212. doi:10.1007/s00259-010-1586-y.
- [17] Werner RA, Thackeray JT, Diekmann J, Weiberg D, Bauersachs J, Bengel FM. The Changing Face of Nuclear Cardiology: Guiding Cardiovascular Care Toward Molecular Medicine. *J Nucl Med.* 2020;61(7):951-961. doi:10.2967/jnumed.119.240440.
- [18] Bateman TM, Heller GV, Beanlands R, i in. Practical guide for interpreting and reporting cardiac PET measurements of myocardial blood flow: an Information Statement from the American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(2):768-787. doi:10.1007/s12350-021-02552-7.
- [19] Mikail N, Hyafil F. Nuclear Imaging in Infective Endocarditis. *Pharmaceuticals.* 2021;15(1):14. doi:10.3390/ph15010014.

- [20] Lung B, Rouzet F, Brochet E, Duval X. Cardiac Imaging of Infective Endocarditis, Echo and Beyond. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(2). doi:10.1007/s11908-017-0560-2.
- [21] Slart RHJA, Glaudemans AWJM, i in. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2017;18(10):1073-1089. doi:10.1093/ehjci/jex146.
- [22] Bateman TM, Dilsizian V, Beanlands RS, DePuey EG, Heller GV, Wolinsky DA. American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Joint Position Statement on the Clinical Indications for Myocardial Perfusion PET. *J Nucl Med.* 2016;57(10):1654-1656. doi:10.2967/jnumed.116.180448.
- [23] Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, i in. 18F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(6):1189-1197. doi:10.1007/s00259-010-1380-x.
- [24] Graziosi M, Nanni C, Lorenzini M, i in. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis in patients with an implanted cardiac device: a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(8):1617-1623. doi:10.1007/s00259-014-2773-z.
- [25] Hohmann C, Michels G, Schmidt M, i in. Diagnostic challenges in infective endocarditis: is PET/CT the solution? *Infection.* 2019;47(4):579-587. doi:10.1007/s15010-019-01278-6.
- [26] Gazzilli M, Albano D, Durmo R, i in. Improvement of diagnostic accuracy of 18fluorine-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in detection of infective endocarditis using a 72-h low carbs protocol. *Nuclear Medicine Communications.* 2020;41(8):753-758. doi:10.1097/mnm.0000000000001208.
- [27] Boursier C, Duval X, Bourdon A, i in. ECG-Gated Cardiac FDG PET Acquisitions Significantly Improve Detectability of Infective Endocarditis. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2020;13(12):2691-2693. doi:10.1016/j.jcmg.2020.06.036

- [28] Jiménez-Ballvé A, Pérez-Castejón MJ, Delgado-Bolton RC, i in. Assessment of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in prosthetic infective endocarditis and cardiac implantable electronic device infection: comparison of different interpretation criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(13):2401-2412. doi:10.1007/s00259-016-3463-9
- [29] Gazzilli M, Albano D, Lucchini S, i in. New criteria for the diagnosis of infective endocarditis using 18F-FDG PET/CT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2021;29(5):2188-2194. doi:10.1007/s12350-021-02663-1
- [30] Nakajima K, Matsumoto N, Kasai T, Matsuo S, Kiso K, Okuda K. Normal values and standardization of parameters in nuclear cardiology: Japanese Society of Nuclear Medicine working group database. *Ann Nucl Med*. 2016;30(3):188-199. doi:10.1007/s12149-016-1065-z
- [31] Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10). doi:10.1007/s11886-018-1043-2
- [32] Garcia EV, Slomka P, Moody JB, Germano G, Ficaro EP. Quantitative Clinical Nuclear Cardiology, Part 1: Established Applications. *J Nucl Cardiol*. 2019;27(1):189-201. doi:10.1007/s12350-019-01906-6
- [33] Kircher M, Lapa C. Novel Noninvasive Nuclear Medicine Imaging Techniques for Cardiac Inflammation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(2). doi:10.1007/s12410-017-9400-x
- [34] Erba PA, Habib G, Glaudemans AWJM, Miro JM, Slart RHJA. The round table approach in infective endocarditis & cardiovascular implantable electronic devices infections: make your e-Team come true. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(7):1107-1108. doi:10.1007/s00259-017-3679-3

WPŁYW DYSBIOZY MIKROBIOTY JELITOWEJ NA CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Radosław Szydłowski, Patrycja Pabis,
Natalia Nafalska, Małgorzata Stopyra

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

Abstrakt: W organizmie człowieka żyje około 40 bilionów bakterii. Ich wpływ jest kluczowy na wiele fizjologicznych procesów zachodzących w ciele – trawienie, barierę immunologiczną, regulację układu nerwowego poprzez oś jelito-mózg. Dysbioza mikrobioty jelitowej może powodować upośledzenie wielu z tych reakcji. Udokumentowano zmianę składu mikrobioty jelitowej między innymi w chorobach nerek, układu nerwowego i nowotworach. Poznanie kolejnego organu człowieka, jakim określa się mikrobiotę jelitową, może być kluczowe w prognozowaniu chorób sercowo-naczyniowych. Obecnie przeprowadzane są badania na zwierzętach, których wyniki są obiecujące i stanowią podstawę do dalszych rozważań. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie powiązania zaburzenia składu mikrobioty jelitowej z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: mikrobiota jelitowa, choroby sercowo-naczyniowe

Abstract: About 40 trillion bacteria live in the human body. Their influence is crucial for many supporting factors in the body - digestion, immune barrier, regulation by the gut-brain axis. Gut microbiota dysbiosis can be exploited by impairing many responses. A change in the intestinal microbiota has been documented, among others, kidney diseases, diseases of the nervous system, cancer. Getting to know a new human organ, as the gut microbiota is called, may be crucial in the prognosis of cardiovascular diseases. Current animal studies are effective. The aim of the monograph is to present the connections between the composition of the intestinal microbiota and cardiovascular disease.

Key words: gut microbiota, cardiovascular disease

1. Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną śmierci i hospitalizacji w Polsce, ale także w Europie^[1]. Etiologia wielu z nich nadal pozostaje niewyjaśniona. Coraz więcej naukowców podejmuje się badania wpływu dysbiozy mikrobioty jelitowej na organizm człowieka. Mikroorganizmy przez wywoływanie stanu zapalnego mogą powodować różne patologiczne stany między innymi: kłębuszkowe zapalenie nerek^[2], zapalenie gruczołu krokowego^[3], gruczolakoraka żołądka, chłoniaka tkanki limfatycznej związane z błoną śluzową^[4], raka jelita grubego^[5], raka trzustki^[6], a nawet bezpłodność^[7]. Głównym powodem występowania tych stanów są metabolity bakteryjne, które podczas dysbiozy mikrobioty jelitowej powstają w większej ilości. Skoro zaburzenia mikrobioty jelitowej wpływają na większość układów, nawet na choroby neurologiczne (np. depresja^[8]) i zasadne wydaje się badanie jej wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

2. Skład mikrobioty jelitowej u człowieka

Kolonizacja jelit u człowieka przez bakterie zaczyna się już podczas porodu. Niektóre badania sugerują wcześniejsze pojawienie się bakterii jeszcze w czasie trwania ciąży^[10], inne z kolei zaprzeczają tej tezie^[11]. Kolonizacja jelita jest uzależniona od kilku czynników. Pierwszym z nich jest droga porodu. U noworodków rodzonych drogą naturalną jako pierwsze pojawiają się bakterie bytujące zarówno w pochwie, jak i w kale matki (*Lactobacillus* i *Prevotella*)^[12,13]. W przypadku cięcia cesarskiego noworodek jest kolonizowany bakteriami skórnymi matki, personelu szpitalnego lub środowiska szpitalnego^[14,15]. Innym czynnikiem jest wiek ciążowy przy urodzeniu. Skład mikrobioty bakteryjnej różni się pomiędzy wcześniakami a dziećmi urodzonymi o czasie. Bakterie Gram-dodatnie, takie jak *Staphylococcus*, *Enterococcus* i *Clostridia*, dominują w mikroflorze jelitowej wcześniaków w pierwszym miesiącu życia, podczas gdy Gram-ujemne, takie jak *Enterobacteriaceae* i *Veillonella*, występują tylko w części próbek^[16]. Oprócz tego poszukuje się korelacji między składem kału niemowlaka a BMI matki podczas ciąży – wykazano zwiększoną obecność *Bacteroides* i *Staphylococcus* w kale niemowlaków matek z nadwagą w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia^[17]. Warto zwrócić również uwagę na tzw. „efekt rodzeństwa”. Noworodki w pierwszym miesiącu życia posiadające starsze rodzeństwo wykazują obecność większej liczby *Bifidobacteria*^[18]. Kolejnym czynnikiem jest położenie geograficzne, a konkretnie

różnice wynikające z diety i obyczajów na danym obszarze. Dzieci zamieszkujące w różnym położeniu geograficznym miały odrębny skład i strukturę społeczności bakteryjnej kału, przy czym mikroflora dzieci z Bangladeszu była wzbogacona w *Prevotella* i zubożona w *Bacteroides* w porównaniu z dziećmi ze Stanów Zjednoczonych^[19]. Obecnie bada się również genetyczne powiązania pomiędzy noworodkiem a mikrobiotą zasiedlającą jego organizm. Pod tym względem badanie z udziałem dzieci w wieku poniżej 10 lat wykazało wyższy poziom podobieństwa drobnoustrojów u genetycznie identycznych bliźniąt niż u bliźniąt dwujajowych i niespokrewnionych grup kontrolnych^[20]. Mikrobiota bakteryjna po urodzeniu rozwija się za sprawą karmienia noworodka mlekiem matki lub syntetycznym. Kał niemowląt karmionych piersią zawiera wyższy poziom *Bifidobacteria* i pałeczek kwasu mlekowego oraz niższy poziom potencjalnych patogenów w porównaniu do niemowląt karmionych mieszanką, przy czym te ostatnie są związane z bardziej zróżnicowanym mikrobiomem jelitowym, który jest zdominowany przez gronkowce, *Bacteroides*, *Clostridium*, enterokoki, enterobakterie i rodzaj *Atopobium*^[21]. Zaprzestanie karmienia piersią i przejście na bardziej zróżnicowane, stałe pokarmy powoduje wzrost różnorodności mikroflory jelitowej niemowlęcia, wzrost względnej liczebności *Bacteroides*, *Blautia* i *Ruminococcus* oraz spadek względnej liczebności *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i enterobakterii oraz pH kału^[22]. Czynniki wpływające na skład mikrobioty jelitowej zostały przedstawione w tabeli 1. Mikrobiota bakteryjna stabilizuje się w około 3 roku życia. W organizmie równowaga między tlenowcami a beztlenowcami przechodzi na korzyść tlenowców. Jej skład pozostaje niezmienny przez całe życie^[23]. Opóźnienie dojrzewania mikrobioty jelitowej może nastąpić w wyniku stosowania antybiotykoterapii. Ma to swoje konsekwencje w postaci zwiększonego ryzyka wystąpienia w przyszłości chorób: cukrzycy^[24], alergii^[25], choroby zapalnej jelit^[26].

Tabela 1. Czynniki wpływające na kolonizację bakteryjną jelita [opracowanie własne].

Czynniki wpływające na kolonizację bakteryjną		Rodzaj bakterii
Rodzaj porodu	Naturalny	<i>Lactobacillus</i> i <i>Prevotella</i>
	Cięcie cesarskie	<i>Clostridiales</i> i <i>Enterobacteriaceae</i>
Wiek ciążowy	Wcześniejszy	<i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridia</i>
Wyższe BMI matki podczas ciąży		<i>Bacteroides</i> i <i>Staphylococcus</i>
Położenie geograficzne	Bangladesz	<i>Prevotella</i> (+), <i>Bacteroides</i> (-)
„Efekt rodzeństwa”		<i>Bifidobacteria</i>

Karmienie mlekiem matki	Bifidobakteria i -Pałeczka kwasu mlekowego
Pokarm stały	<i>Bacteroides</i> , <i>Blautia</i> i <i>Ruminococcus</i> (+) <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> i enterobakterii (-)

3. Funkcje mikrobioty jelitowej

1. Jedną z funkcji mikrobioty jelitowej jest pomoc przy trawieniu błonnika. Człowiek nie jest w stanie rozkładać celulozy. Błonnik pokarmowy, w tym lignina, polisacharydy nieskrobiowe, skrobia oporna i oligosacharydy, jest odporny na trawienie przez enzymy trawienne gospodarza, jednak bakterie są w stanie rozłożyć wyżej wymienione związki, co wspomaga trawienie. W wyniku tych procesów powstają gazy takie jak metan, wodór i dwutlenek węgla^[27].
2. Mikrobiota jelitowa uczestniczy także w powstawaniu bariery jelitowej. Wpływa ona na jakość śluzu wytwarzanego przez człowieka^[28]. Badania wykazały, że myszy hodowane bez udziału żadnych bakterii tworzyły śluz o większej przepuszczalności dla innych drobnoustrojów. W przypadku braku mikrobiomu, odporność błony śluzowej jelit jest słabo rozwinięta, a zwierzęta mają mniejsze krezkowe węzły chłonne i zmniejszoną liczbę komórek odpornościowych, takich jak komórki plazmatyczne wytwarzające IgA, limfocytów T CD4+, śród nabłonkowych komórek CD8⁺, co skutkuje osłabieniem zdolności do zwalczania bakterii chorobotwórczych^[29].
3. Mikroflora jelitowa wpływa na gospodarza poprzez szlaki nerwowe, immunologiczne, neuroendokrynne i metaboliczne. Kluczowymi drogami komunikacji między mikrobiomem jelitowym a mózgiem są nerw błędny, metabolity tryptofanu i produkty drobnoustrojów, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) lub peptydoglikan. Mikroflora jelitowa może wpływać na funkcje mózgu poprzez modulowanie neuroprzekąźnictwa serotonergicznego, noradrenergicznego, dopaminergicznego, glutaminergicznego i GABA-ergicznego. Mikrobiom może albo wpływać na syntezę/metabolizm neuroprzekąźników, albo samodzielnie wytwarzać te substancje neuroaktywne. Na przykład *Candida*, *Escherichia*, *Enterococcus* i *Streptococcus* należą do producentów serotoniny, *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* wytwarzają GABA, *Lactobacillus* – acetylocholinę,

Bacillus i *Serratia* – dopaminę, natomiast *Escherichia* i *Saccharomyces* – noradrenalinę. Ponadto w przypadku zwiększonej ilości bakterii *Bacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, w jelitach można wykryć podwyższony poziom noradrenaliny. Mikroflora jelitowa posiada enzymy kontrolujące szlaki metabolizmu tryptofanu, prowadzące do pochodnych serotoniny, kinureniny lub indolu. Zatem poprzez wpływ na ilość prekursora serotoniny – tryptofanu, mikrobiota wpływa na ilość serotoniny w mózgu^[30].

4. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków (AF- atrial fibrillation) to najczęstsze zaburzenie rytmu serca, polegające na nieskoordynowanym pobudzeniu przedsionków serca, któremu może towarzyszyć szybka akcja komór. Nieprawidłowo kurczące się przedsionki powodują zaburzenia przepływu krwi i zwiększone ryzyko powstawania skrzeplin, które mogą stać się źródłem zatorów, głównie w krążeniu mózgowym. Ponadto migotanie przedsionków zwiększa śmiertelność w porównaniu do zdrowej populacji, dlatego tak ważna jest odpowiednia profilaktyka.

4.1. Etiologia migotania przedsionków

Przyczyny migotania przedsionków zostały przedstawione w tabeli 2^[31].

Tabela 2. Przyczyny migotania przedsionków ^[31].

Przyczyny sercowe	<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze, • wady zastawkowe nabyte (przede wszystkim wady zastawki mitralnej), • choroba niedokrwienności serca, kardiomiopatie (zwłaszcza rozstrzeniowa i przerostowa), • wady wrodzone serca (głównie z przeciekiem międzyprzedsionkowym), • zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, • przebyte operacje serca, • dysfunkcja węzła zatokowego (zespół tachykardia–bradykardia), • zespół preekscytacji, • choroby układowe z zajęciem serca – sarkoidoza, amyloidoza, hemochromatoza, • nowotwory serca – pierwotne i przerzutowe.
-------------------	---

Przyczyny pozasercowe	<ul style="list-style-type: none"> • nadczynność tarczycy (najczęściej), • niedoczynność tarczycy, • ostre zakażenie, • znieczulenie ogólne, • choroby płuc, • guz chromochłonny, • otyłość, • cukrzyca, • zespół metaboliczny, • przewlekła choroba nerek, • uprawianie sportu (dyscypliny wytrzymałościowe), • różne substancje (alkohol, tlenek węgla, kofeina, niektóre lek, [np. β_2-mimetyki])
-----------------------	---

4.2. Objawy i podział migotania przedsionków ^[31]

Główne objawy migotania przedsionków to kołatanie serca, napadowe poty, osłabienie i upośledzenie tolerancji wysiłku, omdlenia lub zawroty głowy. W utrwalonym AF chory często nie odczuwa jego objawów. Migotanie przedsionków dzielimy na:

1. napadowe AF - ma charakter samoograniczający i ustępuje najczęściej w ciągu 24 h,
2. przetrwałe AF nie ustępuje samoistnie i trwa >7 dni,
3. przetrwałe długo trwające AF rozpoznaje się, gdy AF utrzymuje się >1 rok i została podjęta decyzja o przywróceniu rytmu zatokowego ^[31].

4.3. Rozwój migotania przedsionków

Znaczącą rolę w rozwoju migotania przedsionków odgrywa zwłóknienie. Jest to zwiększone odkładanie się białek macierzy zewnątrzkomórkowej w tkance śródmiąższowej mięśnia sercowego z powodu nadmiernej proliferacji fibroblastów w odpowiedzi na stany patologiczne. Fibroblasty są odpowiedzialne za wsparcie strukturalne i utrzymanie jednorodności tkanki serca. Podczas procesu zwłóknienia fibroblasty różnicują się do miofibroblastów. Badano je pod kątem ich wpływu na zmniejszenie szybkości przewodzenia w mięśniu sercowym, promując substrat wywołujący arytmie ^[32].

Kolejnym czynnikiem są reaktywne formy tlenu wytwarzane w wyniku wielu procesów w mięśniu sercowym. Wśród nich udowodniono, że kluczową rolę w rozwoju AF odgrywa oksydaza NADPH (NOX). W badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych H_2O_2 powstawało z aktywowanych izoform NOX2 i NOX4 prowadziło do apoptozy miocytów, zwłóknienia

i stanu zapalnego, co dodatkowo sprzyja utrwalaniu się migotania przedsionków. Jednym z proponowanych mechanizmów, dzięki którym RFT mogą wywierać swoją funkcję proarytmiczną, jest utlenianie zależnej od kalmoduliny kinazy białkowej II (CaMKII)^[33]. Ostatnie dowody sugerują także, że utlenianie receptora rianodiny 2 (RYR2) indukuje wewnątrzkomórkowe uwalnianie Ca²⁺ z retikulum sarkoplazmatycznego, sprzyjając powstawaniu migotania przedsionków^[34].

Zapalenie przyczynia się do przebudowy przedsionków obejmującej zarówno zmiany strukturalne, jak i elektrofizjologiczne, które stanowią podstawę choroby. Zbadano związek markerów stanu zapalnego, takich jak CRP, fibrynogen i międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1 (sICAM-1), z częstością występowania AF. Wyniki sugerowały, że stan zapalny jest silnym wskaźnikiem częstości występowania AF, przy czym mediany stężeń biomarkerów w osoczu są niezależnie skorelowane z rozwojem choroby u pacjentów^[35].

Tabela 3. Czynniki rozwoju migotania przedsionków [opracowanie własne].

Czynniki rozwoju migotania przedsionków	
Zwłóknienie	Zwiększone odkładanie się białek macierzy zewnątrzkomórkowej w tkance śródmiąższowej mięśnia sercowego
Reaktywne formy tlenu	Szczególnie istotna jest rola oksydazy NADPH, która tworzy H ₂ O ₂
Stan zapalny	Markery stanu zapalnego: CRP, fibrynogen, sICAM-1

4.4. Mikrobiota jelitowa a migotanie przedsionków

Okazuje się, że dyzbioza mikrobioty jelitowej również odgrywa rolę w rozwinięciu migotania przedsionków związanego z otyłością. Migotanie przedsionków jest związane ze starzeniem się organizmu. W jednym z badań porównano skład kału młodych i starych szczurów. Wraz z wiekiem zwiększa się ilość Spirochaetae, natomiast zmniejsza Verrucomicrobia. Stosunek Firmicutes do Bacteroidetes również ulega zmniejszeniu^[36,37]. To zasugerowało ścisły związek między migotaniem przedsionków a dysbiozą mikrobioty jelitowej. Następnie naukowcy przeprowadzili eksperyment przeszczepienia kału. Młode ssaki podzielono na trzy grupy: pierwsza z przeszczepem kału od starych szczurów, druga z przeszczepem autogennym kału oraz trzecia, której podano solankę. Stosunek Firmicutes do Bacteroidetes w pierwszej grupie uległ zmniejszeniu. Po tym u szczurów wywołano migotanie przedsionków stymulacją impulsową. Okazało się, że w grupie, gdzie przeszczepiono kał starszych

szczurów, zwiększyła się indukowalność migotania przedsionków oraz trwało ono dłużej w porównaniu do grupy z przeszczepem autogennym.^[36,38] Przeprowadzono również barwienie trichromem Massona, co wykazało wyraźne zwiększenie włóknienia przedsionków w grupie pierwszej (zwiększona ekspresja TGF- β 1 i α -SMA w przedsionkach, czyli dwa białka związane ze zwłóknieniem). Sprawdzone również, czy działanie metabolitów mikrobioty jelitowej może zwiększać ryzyko migotania przedsionków. Zebrano dodatkowo 1152 próbek osocza ludzkiego w celu określenia poziomu LPS. Wraz z wiekiem zwiększało się stężenie LPS zarówno w ludzkim osoczu, jak i u szczurów z przeszczepionym kałem starszych szczurów. Wykazano także silniejszą ekspresję białka TLR4 w przedsionkach. Szczurom podano LPS-RS (antagonistę LPS), w wyniku czego indukowalność migotania przedsionków oraz jego czas spadły. Ponadto poprawiło się zwłóknienie przedsionków i spadł poziom ekspresji białek związanych ze zwłóknieniem. Ze względu na to, iż LPS jest wytwarzany przez większość bakterii gram-ujemnych, ale nie stwierdzono różnic w kale między grupami badawczymi szczurów, zaczęto zastanawiać się, czy integralność bariery jelitowej nie jest zmieniana przez przeszczep kału starych szczurów. Użyto barwienia HE i Massona i uwidoczniono kosmki jelitowe bliższej części okrężnicy szczurów pierwszej grupy, które okazały się krótsze, a obszar zwłóknienia uległ powiększeniu. Do sprawdzenia przepuszczalności jelit użyto FITC-dekstranu. Jego stężenie w surowicy okazało się być większe w grupie z przeszczepionym kałem starszych szczurów. LPS aktywując TLR4, pośrednio zwiększa także ekspresję inflamasomu NLRP3, którego aktywację wykryto u pierwszej grupy. Szczurom podano więc selektywny inhibitor inflamasomu MCC950. Spowodował on zmniejszenie ekspresji NLRP3^[36,39]. Stymulacja migotania przedsionków również ulegała osłabieniu jak i jego czas. Wykazano także mniejsze odkładanie kolagenu w przedsionkach oraz niższą frakcję objętościową kolagenu w grupie z przeszczepionym kałem starszych szczurów i inhibitorem inflamasomu MCC950. Tak samo zadziałał LPS-RS, który zablokował aktywację TLR4. W ten sposób wykazano, że zwiększenie NLRP3 indukowanego przez starszą mikrobiotę jelitową prowadziło do migotania przedsionków w mechanizmie nasilonego zwłóknienia przedsionków. Poza tym stwierdzono, że wysoki poziom glukozy był potrzebny do aktywacji NLRP3^[36].

Inne badanie porównywało pacjentów z migotaniem przedsionków i dopasowaną grupę kontrolną. Początkowo badano skład mikrobioty jelitowej. Wykazano, że jej różnorodność w grupie AF była większa, zawierała bakterie takie jak: *Bacteroides*, *Blautia*, *Coprobacillus*, *Dorea*, *Enterococcus*,

Streptococcus i Veillonella) i jednocześnie w grupie tej zawartość Prevotella w mikrobiocie uległa zmniejszeniu. Sugerowało to przerost szkodliwych bakterii w AF. W grupie z migotaniem przedsionków najliczniej występowała Escherichia coli. Grupy genów pochodzących z Blautia, Dorea, Eubacterium, Prevotella, Bacteroides, Ruminococcus i Lachnospiraceae umożliwiły w najlepszym stopniu odróżnić grupę kontrolną od badawczej [37].

5. Mikrobiota jelitowa a nadciśnienie tętnicze

Choroba nadciśnieniowa to stan, w którym ciśnienie krwi jest stale podwyższone. Może prowadzić do przerostu lewej komory serca, białkomoczu, retinopatii, a w dalszych stadiach do niewydolności lewokomorowej, niewydolności nerek, uszkodzenia mózgu i oka. Ponad 90% przypadków nadciśnienia ma charakter idiopatyczny, dlatego naukowcy szukają innych możliwych przyczyn. Nowe badania wskazują na związek dysbiozy mikrobioty jelitowej z nadciśnieniem tętniczym. W przeprowadzonym badaniu okazało się, że różnorodność bakterii w stanach przednadciśnieniowym i z nadciśnieniem jest znacznie mniejsza niż u zdrowych pacjentów [40,41]. Sprawdzono także strukturę społeczności bakteryjnej i wyodrębniono dwa enterotypy – pierwszy z przewagą *Prevotella* oraz drugi z przewagą *Bacteroides*. Wyższy odsetek pacjentów ze stanem przednadciśnieniowym i nadciśnieniem tętniczym występował w enterotypie 1, dlatego w dalszych badaniach skupiono się na enterotypie 1. Odkryto, że 12 rodzajów bakterii jest ujemnie skorelowanych z *Prevotella*. Ostatecznie w analizie metagenomicznej wykazano zmniejszone stężenia *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Enterococcus*, *Roseburia*, *Blautia*, *Oscillibacter* oraz podwyższone *Klebsiella*, *Prevotella* i *Desulfovibrio*. Oceniono również związek grupy genów współwystępujących mikrobioty jelitowej ze wskaźnikami SBP, DBP, BMI, FBG, cholesterolu całkowitego (TC), triglicerydów (TG) i lipoprotein o małej gęstości (LDL). Wskazało to, że społeczności bakteryjne u osób ze stanem nadciśnieniowym jak i z nadciśnieniem są podobne, a zbiorowy efekt tych bakterii może odpowiadać za dysbiozę jelitową w HTN (HTN-nadciśnienie tętnicze). W innym badaniu stwierdzono, że metabolit bakteryjny TMAO sprzyja nadciśnieniu wywołanemu przez angiotensynę II poprzez wywołane przez nią zwężenie naczyń, w którym pośredniczy oś PERK/ROS/CaMKII/PLCβ3/Ca2+ [42]. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, czyli kolejne metabolity bakterii, mogą modyfikować funkcję mózgu poprzez przekąźniki GABA i serotoninę, jednocześnie

wpływając na neurony i ciśnienie krwi ^[43]. Aktualny kierunek badań skupia się na innych metabolitach bakterii oraz ich wpływie na receptory.

6. Mikrobiota jelitowa a zawał serca

Wysokie poziomy TMAO są związane ze zdarzeniami miażdżycowymi (udar mózgu, zapalenie mięśnia sercowego, śmierć) ^[44]. Miażdżycy to choroba, w której dochodzi do odkładania się w wewnętrznej warstwie ścian tętnic blaszek miażdżycowych (najczęściej w aorcie, tętnicach wieńcowych, mózgowych i tętnicach kończyn). Powoduje to zmniejszenie przepływu krwi przez zmniejszone światło naczyń. W najgorszych przypadkach blaszka miażdżycowa pęka i powoduje bezpośrednie zagrożenie życia. TMAO aktywując płytki krwi umożliwiają tworzenie się skrzepin, przez co może dojść do pęknięcia blaszki ^[44]. Ich wysoki poziom, jak wykazano w badaniu, upośledzał funkcję śródbłonna, nasilonym stanem zapalnym i mniejszą liczbą progenitorowych komórek śródbłonna u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną ^[45]. Zawał mięśnia sercowego (MI), czyli możliwe powikłanie pęknięcia blaszki to zgodnie z czwartą uniwersalną definicją zawału mięśnia sercowego śmierć komórek mięśnia sercowego spowodowana długotrwałym niedokrwieniem. W zależności od przyczyny wystąpienia zawału wyróżnia się:

- zawał mięśnia sercowego typu 1 – spowodowany przez miażdżycowo-zakrzepową chorobę wieńcową, a konkretniej przez pęknięcie blaszki miażdżycowej,
- zawał mięśnia sercowego typu 2 – niezwiązany z pęknięciem blaszki miażdżycowej, u pacjentów z CAD może go wywołać czynnik stresogenny,
- zawał mięśnia sercowego typu 3 – w tym typie pacjenci mogą wykazywać typowy obraz niedokrwienia mięśnia sercowego, jednak uzyskanie oznaczenia biomarkerów (troponiny) jeszcze nie jest możliwe,
- zawał mięśnia sercowego typu 4a – związany z przezskórną interwencją wieńcową,
- zawał mięśnia sercowego typu 4b – związany z zakrzepicą w stencie.

Niedokrwienie mięśnia sercowego rozpoznajemy na podstawie wywiadu oraz zmian w EKG. Pacjent najczęściej czuje dyskomfort w klatce piersiowej, kończynach górnych, żuchwie, nadbrzuszu. Głównym biomarkerem oznaczającym uszkodzenie mięśnia sercowego jest troponina ^[46].

Niedawno powstały badania poszukujące związku między mikrobiotą jelitową a zawałem mięśnia sercowego. W grupie pacjentów z MI wykazano mniejsze bogactwo mikrobioty jelitowej, jednakże zawartość metabolitów takich jak SCFA i TMAO we krwi obwodowej nie różniła się. Zbadano także, czy leczenie farmakologiczne i leczenie PCI ma wpływ na zmianę mikrobioty, lecz nie stwierdzono istotnych różnic. Poza tym znaleziono 5 rodzajów bakterii kałowych *Verrucomicrobia*, *Bifidobacterium*, *Bifidobacteriates*, *Dialister* i *Collinsella*, które mogą być markerami u pacjentów z AMI. Oznaczone metabolity bakterii w postaci TMAO w grupie pacjentów AMI również były podwyższone, natomiast SCFA nie miały w osoczu istotnej różnicy^[47]. Inni badacze sprawdzili korelację między cechami klinicznymi a mikrobiotą jelitową ostrego zawału serca. Wyniki tych analiz wykazały, że rodzaje *Bromus tectorum*, *Sphingomonas* i *Candidatus Saccharimonas* były dodatnio skorelowane z LVEDD, podczas gdy rodzaje *Eisenbergiella* i grupa *Ruminococcaceae NK4A214* były skorelowane ujemnie z LVEDD. Rodzaje *Prevotellaceae UCG-001*, *Weissella*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Rhizobium*, *Cronobacter*, *Lelliottia*, *Pseudocitrobacter* i *Raoultella* były dodatnio skorelowane z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF), podczas gdy rodzaje *Parabacteroides* i *Sutterella* były ujemnie skorelowane z LVEF. Rodzaj *Eubacterium* był dodatnio skorelowany z poziomami TnI, podczas gdy rodzaj *Veillonella* był skorelowany ujemnie z poziomami TnI. *Clostridium innocuum* była dodatnio skorelowana z poziomami NT-pro-BNP, a rodzaje *Weissella* i *Veillonella* były skorelowane ujemnie z poziomami NT-pro-BNP. Rodzaje *Anaerofilum* i *Fastidiosipila* były dodatnio skorelowane z liczbą leukocytów i neutrofilii, *Olsenella* i *Cloacibacillus* z liczbą neutrofilii, a rodzaje *Bacteroides*, *Phascolarctobacterium* i *Bilophila* były ujemnie skorelowane z liczbą monocytów. Rodzaje *Eisenbergiella*, *Lolium perenne*, *Anaeroglobus* i *Akkermansia* były dodatnio skorelowane z poziomami glukozy w surowicy na czczo, podczas gdy grupa *Lachnospiraceae NK4A136*, *Prevotella2*, *Lachnospira*, *Tyzzerella 4* i *Ruminococcaceae UCG-003* były ujemnie skorelowane z tymi poziomami^[48].

7. Mikrobiota jelitowa a udar mózgu

Udar mózgu jest nagłym uszkodzeniem mózgu spowodowanym brakiem przepływu krwi do mózgu lub krwotokiem wewnątrz mózgu. Brak przepływu krwi do mózgu (niedokrwienie) może wynikać z blokady tętnicy wewnątrz mózgu (tętniak) lub z zablokowania przepływu krwi przez skrzeplinę. W przypadku krwotoku wewnątrz mózgu, dochodzi do pęknięcia naczynia

krwionośnego wewnątrz mózgu, co prowadzi do wycieku krwi i uszkodzenia otaczających tkanek mózgowych. Udar mózgu może prowadzić do różnych objawów, w zależności od tego, który obszar mózgu został uszkodzony. Objawy udaru mózgu mogą obejmować m.in. utratę mowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, problemy z widzeniem, osłabienie lub paraliż kończyn, a także problemy z pamięcią i myśleniem. Udar mózgu jest stanem nagłym, wymagającym natychmiastowej interwencji medycznej. Im szybciej zostanie podjęte leczenie, tym większe szanse na uniknięcie trwałych powikłań i poprawę rokowania pacjenta ^[49].

Tabela 4. Objawy udaru mózgu ^[49].

Objawy udaru mózgu
-utrata mowy -zaburzenia koordynacji ruchowej -problemy z widzeniem -osłabienie lub paraliż kończyn -problemy z pamięcią i myśleniem.

Jedno z badań wykorzystało kombinatoryczne i pojedyncze protokoły leczenia antybiotykami w celu zmodyfikowania składu mikroflory, aby zbadać wpływ dysbiozy jelitowej na wynik udaru. Podczas gdy leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania przez 4 tygodnie przed wywołaniem udaru było neuroprotekcyjne, krótkotrwałe leczenie AMNV było nieskuteczne w zmniejszaniu rozmiaru zmiany niedokrwiennej. Wykazano także, że antybiotyki – ukierunkowane na różne klasy bakterii jelitowych i szlaki metaboliczne – w różny sposób zmieniają ostre i długoterminowe wyniki udaru. Mikrobiom pochodzący z ampicyliny był najskuteczniejszy w indukowaniu krótko- i długoterminowej neuroprotekcji przed udarem, a jego skład wyraźnie różnił się od innych myszy leczonych antybiotykami, z żadną lub mniej skuteczną ochroną przed udarem. W szczególności antybiotyki, takie jak ampicylina i wankomycyna, ale nie neomycyna, promują środowisko przeciwzapalne w jelitach poprzez zmniejszenie liczby komórek T wytwarzających IL-17, co było związane z krótko- i długoterminową neuroprotekcją ^[50]. Wzrost *Bacteroidetes* po niedokrwieniu potwierdzono u małp ^[51], ale także u myszy trzy dni po wystąpieniu udaru niedokrwiennego ^[52]. W badaniu małp po ogniskowym niedokrwieniu mózgu stwierdzono zwiększoną względną obfitość *Prevotella*, co sugeruje, że ten typ może być związany z reakcją zapalną po udarze. U małp po miejscowym niedokrwieniu mózgu zaobserwowano obniżone względne poziomy *Faecalibacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* i *Oscillospira*.

Zmniejszone poziomy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w osoczu stwierdzone u małą po ogniskowym niedokrwieniu mózgu z przeżyciem 6-12 miesięcy wskazują, że przewlekła dysbioza jelitowa może również wpływać na produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych ^[51]. Z kolei inne badanie wykazało u pacjentów po udarze dysbiozę jelitową związaną z zapaleniem ogólnoustrojowym i obniżonym poziomem n-tlenku trimetyloaminy. U pacjentów udar niedokrwienno był związany z bardziej oportunistycznymi patogenami, takimi jak *Enterobacter*, *Megasphaera* i *Oscillibacter*, a w mniejszości z korzystnymi typami, takimi jak *Bacteroides*, *Prevotella* i *Faecalibacterium*^[53].

8. Zmiana mikrobioty jelitowej

Warto zwrócić uwagę na uwarunkowania składu mikrobioty jelitowej, który zależny jest od wielu czynników w okresie okołoporodowym i noworodkowym, a niezmienny przez całe życie może mieć duże znacznie w przewidywaniu i predykcji wielu chorób w okresie dorosłości. Kolejne badania powinny skupić się na badaniu i porównywaniu różnych gatunków bakterii w różnych chorobach kardiologicznych, w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby (np. w migotaniu przedsionków) oraz w przewidywaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Istotnym wydaje się próba wpłynięcia na zmianę mikrobioty w celu obniżenia ryzyka chorób sercowo- naczyniowych. Nie należy zapomnieć o przyszłych szansach „naprawy” mikrobioty jelitowej. Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które wykazały korzystny wpływ na zdrowie człowieka ^[54]. Okazuje się, że mogą one manipulować mikrobiotą gospodarza i wpływać chociażby na barierę jelitową ^[55]. Jak wykazały badania nad jednostkami chorobowymi, zaburzenia bariery jelitowej są rozpatrywane jako potencjalne czynniki etiologiczne. Inny przykładem terapii jest przeszczep mikrobioty jelitowej. Procedura ta przynosi wiele korzyści w chorobach układu pokarmowego, układu nerwowego, a nawet odpornościowego ^[56-58]. Następnym krokiem jest zbadanie wpływu takiej procedury na układ krążenia. Użycie bakteriofagów również jest obiecującą perspektywą na zmianę mikrobioty jelitowej, jednak pomimo długich badań wciąż brakuje konkretnych rezultatów. Najważniejszym czynnikiem modyfikującym mikrobiotę jelitową, na który najczęściej mamy bezpośredni wpływ jest odpowiednia dieta. Wykazano powiązanie dysbiozy mikrobioty jelitowej z otyłością. Stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* znacznie wzrósł u otyłych. Powiązano także otyłość z określonymi bakteriami, takimi jak rodzina *Christensenellaceae* i rodzaje *Methanobacteriales*, *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* i *Akkermansia* ^[59].

9. Wnioski i podsumowanie

Dotychczas przeprowadzane badania wskazują na możliwość istnienia powiązań dysbiozy mikrobioty jelitowej z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Na szczególną uwagę zasługują związki będące metabolitami bakteryjnymi. Być może w przyszłości będą służyć one jako nowe wskaźniki stanów patologicznych. Wykazanie, że związana z wiekiem dysbioza drobnoustrojów spowodowała dysfunkcję bariery jelitowej, nieprawidłowe podwyższenie krążącego LPS i zwiększenie aktywności przedsińkowego inflamasomu NLRP3 pozwoliło stwierdzić zwiększoną podatność na AF. Co ważniejsze, odkrycia na poziomie molekularnym w szczurzych modelach starzejących się szczurów zostały odtworzone w ludzkich próbkach przedsińków, okrężnicy i osocza pobranych od dużej kohorty pacjentów. Dalsze badanie różnic w grupach bakterii zarówno w stanie nadciśnieniowym, jak i przednadciśnieniowym jest konieczne, aby stwierdzić, czy sama dysbioza mikrobioty jelitowej odpowiada za nadciśnienie czy jest to skutek otyłości. Proces progresji AMI jest dynamiczny i skomplikowany, a modulacja składu mikroflory jelitowej może stanowić obiecujący biomarker diagnostyczny lub cel terapeutyczny. Te informacje mogą poprawić zrozumienie patogenezy AMI. Badania sugerują, że dysbioza mikroflory jelitowej i obniżenie poziomu TMAO we krwi występują u pacjentów z udarem mózgu i TIA, aczkolwiek naukowcy nie byli w stanie ustalić, czy zmiany te wystąpiły przed czy po udarze lub TIA. Ta korelacja i długoterminowy efekt u pacjentów z udarem zdecydowanie zasługują na dalsze badania. Stosunkowo nowe odkrycia sugerują dalsze badania nad mikrobiotą jelitową i jej wpływem nad cały organizm człowieka. Opracowanie dalszych korelacji wymaga następnych badań, jednak jest to nadzieja na zmniejszenie incydentów sercowych, a tym samym zmniejszenie śmiertelności. Naszym zdaniem, na ten moment możemy stwierdzić, że dbanie o mikrobiotę jelitową powinno być jednym z zaleceń prewencji chorób sercowo-naczyniowych.

Referencje

- [1] Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, i in. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12–85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.

- [2] Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int.* 2013;83(5):792–803. doi:10.1038/ki.2012.407.
- [3] Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1641–52. doi:10.1086/652861.
- [4] Peek RM, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol.* 2006;208(2):233–48. doi:10.1002/path.1868.
- [5] Binder Gallimidi A, Fischman S, Revach B, Bulvik R, Maliutina A, Rubinstein AM, i in. Periodontal pathogens Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget.* 2015;6(26):22613–23. doi:10.18632/oncotarget.4209.
- [6] Michaud DS. Role of bacterial infections in pancreatic cancer. *Carcinogenesis.* 2013;34(10):2193–7. doi:10.1093/carcin/bgt249.
- [7] Farsimadan M, Motamedifar M. Bacterial infection of the male reproductive system causing infertility. *J Reprod Immunol.* 2020;142:103183. doi:10.1016/j.jri.2020.103183.
- [8] Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev Neurosci.* 2018;29(6):629–43. doi:10.1515/revneuro-2017-0072.
- [9] Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, i in. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015;30(3):350–8. doi:10.1002/mds.26069.
- [10] Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nuño-Palop C, i in. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005;51(4):270–4. doi:10.1007/s00284-005-0020-3.
- [11] Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, Bailey A, Laughlin AL, Bittinger K, i in. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome.* 2016;4:29. doi:10.1186/s40168-016-0172-3.
- [12] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, i in. Delivery mode shapes the acquisition and

- structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–5. doi:10.1073/pnas.1002601107.
- [13] Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*. 2010;86 Suppl 1:13–5. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004.
- [14] Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut Microbes*. 2012;3(3):203–20. doi:10.4161/gmic.20169.
- [15] Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, i in. *The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17. doi:10.1128/MMBR.00036-17.
- [16] Aujoulat F, Roudière L, Picaud J-C, Jacquot A, Filleron A, Neveu D, i in. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol*. 2014;14:325. doi:10.1186/s12866-014-0325-0.
- [17] Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1023–30. doi:10.3945/ajcn.2010.29877.
- [18] Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, i in. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511–21. doi:10.1542/peds.2005-2824.
- [19] Lin A, Bik EM, Costello EK, Dethlefsen L, Haque R, Relman DA, i in. Distinct distal gut microbiome diversity and composition in healthy children from Bangladesh and the United States. *PLoS One*. 2013;8(1):e53838. doi:10.1371/journal.pone.0053838.

- [20] Stewart JA, Chadwick VS, Murray A. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children. *J Med Microbiol.* 2005;54(Pt 12):1239–42. doi:10.1099/jmm.0.46189-0.
- [21] Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011;17(6):478–82. doi:10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.
- [22] Davis MY, Zhang H, Brannan LE, Carman RJ, Boone JH. Rapid change of fecal microbiome and disappearance of *Clostridium difficile* in a colonized infant after transition from breast milk to cow milk. *Microbiome.* 2016;4(1):53. doi:10.1186/s40168-016-0198-6.
- [23] Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, i in. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–7. doi:10.1038/nature11053.
- [24] Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, i in. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBio-Medicine.* 2020;51:102590. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.051.
- [25] Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients.* 2020;12(4):946. doi:10.3390/nu12040946.
- [26] Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):573–84. doi:10.1038/nrgastro.2017.88.
- [27] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(3):473–93. doi:10.1007/s00018-018-2943-4.
- [28] Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017;5(4):e1373208. doi:10.1080/21688370.2017.1373208.

- [29] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227–38. doi:10.1038/nrmicro2974.
- [30] Socąła K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, i in. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021;172:105840. doi:10.1016/j.phrs.2021.105840.
- [31] Maria Trusz-Gluza, Wiktoria Leśniak. Migotanie przedsionków (AF). Dostępne na: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6.6>.
- [32] Spencer TM, Blumenstein RF, Pryse KM, Lee S-L, Glaubke DA, Carlson BE, i in. Fibroblasts Slow Conduction Velocity in a Reconstituted Tissue Model of Fibrotic Cardiomyopathy. *ACS Biomater Sci Eng.* 2017;3(11):3022–8. doi:10.1021/acsbiomaterials.6b00576.
- [33] Yoo S, Aistrup G, Shiferaw Y, Ng J, Mohler PJ, Hund TJ, i in. Oxidative stress creates a unique, CaMKII-mediated substrate for atrial fibrillation in heart failure. *JCI Insight.* 2018;3(21):e120728, 120728. doi:10.1172/jci.insight.120728.
- [34] Xie W, Santulli G, Reiken SR, Yuan Q, Osborne BW, Chen B-X, i in. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2015;5:11427. doi:10.1038/srep11427.
- [35] Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR, i in. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1730–6. doi:10.1093/eurheartj/ehq146.
- [36] Zhang Y, Zhang S, Li B, Luo Y, Gong Y, Jin X, i in. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome. *Cardiovasc Res.* 2022;118(3):785–97. doi:10.1093/cvr/cvab114.
- [37] Zuo K, Li J, Li K, Hu C, Gao Y, Chen M, i in. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *Gigascience.* 2019;8(6):giz058. doi:10.1093/gigascience/giz058.

- [38] Kong B, Fu H, Xiao Z, Zhou Y, Shuai W, Huang H. Gut Microbiota Dysbiosis Induced by a High-Fat Diet Increases Susceptibility to Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2022;38(12):1962–75. doi:10.1016/j.cjca.2022.08.231.
- [39] Yao C, Veleva T, Scott L, Cao S, Li L, Chen G, i in. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2018;138(20):2227–42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202.
- [40] Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, i in. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017;5(1):14. doi:10.1186/s40168-016-0222-x.
- [41] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, i in. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331–40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
- [42] Jiang S, Shui Y, Cui Y, Tang C, Wang X, Qiu X, i in. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. *Redox Biol.* 2021;46:102115. doi:10.1016/j.redox.2021.102115.
- [43] Yang F, Chen H, Gao Y, An N, Li X, Pan X, i in. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110503. doi:10.1016/j.biopha.2020.110503.
- [44] Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS.* 2020;128(5):353–66. doi:10.1111/apm.13038.
- [45] Chou R-H, Chen C-Y, Chen I-C, Huang H-L, Lu Y-W, Kuo C-S, i in. Trimethylamine N-Oxide, Circulating Endothelial Progenitor Cells, and Endothelial Function in Patients with Stable Angina. *Sci Rep.* 2019;9(1):4249. doi:10.1038/s41598-019-40638-y.
- [46] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, i in. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231–64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.

- [47] Qian X, Liu A, Liang C, He L, Xu Z, Tang S. Analysis of gut microbiota in patients with acute myocardial infarction by 16S rRNA sequencing. *Ann Transl Med.* 2022;10(24):1340. doi:10.21037/atm-22-5671.
- [48] Han Y, Gong Z, Sun G, Xu J, Qi C, Sun W, i in. Dysbiosis of Gut Microbiota in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Front Microbiol.* 2021;12:680101. doi:10.3389/fmicb.2021.680101.
- [49] Anna Członkowska, Maciej Niewada. Udar mózgu. Dostępne na: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.29>.
- [50] Benakis C, Poon C, Lane D, Brea D, Sita G, Moore J, i in. Distinct commensal bacterial signature in the gut is associated with acute and long-term protection from ischemic stroke. *Stroke.* 2020;51(6):1844–54. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029262.
- [51] Chen Y, Liang J, Ouyang F, Chen X, Lu T, Jiang Z, i in. Persistence of Gut Microbiota Dysbiosis and Chronic Systemic Inflammation After Cerebral Infarction in Cynomolgus Monkeys. *Front Neurol.* 2019;10:661. doi:10.3389/fneur.2019.00661.
- [52] Singh V, Roth S, Llovera G, Sadler R, Garzetti D, Stecher B, i in. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci.* 2016;36(28):7428–40. doi:10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016.
- [53] Yin J, Liao S-X, He Y, Wang S, Xia G-H, Liu F-T, i in. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002699. doi:10.1161/JAHA.115.002699.
- [54] Kim S-K, Guevarra RB, Kim Y-T, Kwon J, Kim H, Cho JH, i in. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol.* 2019;29(9):1335–40. doi:10.4014/jmb.1906.06064.
- [55] Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy J-M, Dequenne I, i in. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:454. doi:10.3389/fcimb.2019.00454.

- [56] Holvoet T, Joossens M, Wang J, Boelens J, Verhasselt B, Laukens D, i in. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut*. 2017;66(5):980–2. doi:10.1136/gutjnl-2016-312513.
- [57] Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, i in. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):17–24. doi:10.1016/S2468-1253(17)30338-2.
- [58] Goma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019–40. doi:10.1007/s10482-020-01474-7.
- [59] Liu B-N, Liu X-T, Liang Z-H, Wang J-H. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3837–50. doi:10.3748/wjg.v27.i25.3837.

ZASTOSOWANIE METOD SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W PREDYKCJI WYSTĄPIENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Jakub Roman¹, Przemysław Bugajski¹, Daniel Gondko¹,
Nikodem Pietrzak¹, Wiktoria Haberkó¹

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

Abstrakt: Migotanie przedsionków (AF) jest najczęściej występującą w populacji arytmia nadkomorową skutkującą wysoką śmiertelnością wśród cierpiących na nią pacjentów. AF objawia się szybką, nieskoordynowaną akcją przedsionków która prowadzi do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm komór. Stan ten może zwiększać ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu czy ostrego zespołu wieńcowego. Wczesne wykrycie i diagnoza migotania przedsionków to niezbędne kroki umożliwiające wdrożenie efektywnego leczenia, zapobiegające wystąpieniu groźnych powikłań zakrzepowozatorowych. Przed pojawieniem się uczenia maszynowego w medycynie, badania wskazywały na wiele klinicznych czynników ryzyka na podstawie których można przewidywać wystąpienie migotania przedsionków u pacjentów na podstawie parametrów klinicznych obejmujących: wcześniejsze diagnozy, wyniki badań laboratoryjnych (markery uszkodzenia mięśnia sercowego, markery stanu zapalnego), wyniki badań obrazowych czy wyniki badań EKG. Dane te znajdujące się w elektronicznym systemie, mogą być łatwo analizowane przez algorytmy sztucznej inteligencji. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie możliwości predykcji migotania przedsionków z zastosowaniem najnowszych rozwiązań z dziedziny sztucznej inteligencji oraz przegląd aktualnych badań i ich wyników nad zastosowaniem uczenia maszynowego w predykcji wystąpienia AF u pacjentów. Przeglądu literatury dokonano 11/03/2023 za pośrednictwem bazy publikacji naukowych PUBMED stosując słowa kluczowe (i) “machine learning in atrial fibrillation prediction”, (ii) “deep learning in atrial fibrillation prediction”, (iii) “artificial intelligence in atrial fibrillation prediction”. Zastosowano wytyczne PRISMA dla przeglądów systematycznych. Badacze skupiają się na skrupulatnej analizie wyników uczenia maszynowego w tej dziedzinie medycyny. Jednakże metody te wymagają dalszego opracowania oraz rozwoju w celu zapewnienia wysokiej jakości i bezpieczeństwa procesu terapeutycznego w przyszłości.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, uczenie maszynowe, sztuczna inteligencja, diagnostyka

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular arrhythmia in the population, resulting in high mortality among patients suffering from it. AF manifests itself by a rapid, uncoordinated action of the atria which leads to a loss of hemodynamic efficiency of their contraction, which is accompanied by a disproportionate rhythm of the ventricles which may increase the risk of ischemic stroke or acute coronary syndrome. Early detection and diagnosis of atrial fibrillation are necessary steps to implement effective treatment to prevent the occurrence of dangerous thromboembolic complications. Prior to the advent of machine learning in medicine, studies identified a number of clinical risk factors that may predict atrial fibrillation in patients based on clinical parameters including prior diagnosis, laboratory results (markers of heart muscle damage, markers of inflammation), imaging results and ECG results. These data, stored in the electronic system, can be easily retrieved by artificial intelligence algorithms. The aim of this study is to present the possibilities of a more efficient diagnosis of atrial fibrillation using the latest solutions in the field of artificial intelligence and to review current studies and their results on the use of machine learning in the prediction of AF in patients. The literature review was carried out on 11/03/2023 via the PUBMED publication database using keywords (i) “*machine learning in atrial fibrillation prediction*”, (ii) “*deep learning in atrial fibrillation prediction*”, (iii) “*artificial intelligence in atrial fibrillation prediction*”. PRISMA guidelines for systematic reviews were applied in the review. Researchers focus on a meticulous analysis of the results of machine learning in this field of medicine. However, these methods need to be further developed and developed to ensure the quality and safety of the therapeutic process in the future.

Keywords: atrial fibrillation, AF, machine learning, ML, artificial intelligence, diagnostic

1. Wstęp

Migotanie przedsionków (AF ang. atrial fibrillation), jest najczęściej występującą arytmia serca na świecie ^[1]. W populacji ogólnej za główne czynniki ryzyka uznaje się wiek, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze oraz chorobę wieńcową. Zwiększone ryzyko wystąpienia AF występuje również u pacjentów poddawanych poważnym operacjom ^[2] oraz u osób cierpiących na ostre, ciężkie choroby (np. infekcje). Na występowanie AF wpływ posiada również styl życia oraz otyłość. Migotanie przedsionków pięciokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu w porównaniu do populacji bez tej choroby co prowadzi do wyższej śmiertelności i większej niepełnosprawności wśród pacjentów chorujących na AF ^[3]. Z racji tego, że migotanie przedsionków może występować w formie napadowej lub bezobjawowej jego wczesne rozpoznanie i odpowiednio szybka profilaktyka wciąż stanowi wyzwanie. Dane wskazują, że tylko 70-85% pacjentów zmagających się z migotaniem przedsionków zostało oficjalnie zdiagnozowanych ^[4]. Kluczowe znaczenie ma wczesne wykrycie migotania przedsionków i zapewnienie właściwej opieki, w tym zastosowanie leczenia antykoagulacyjnego, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia groźnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Według szacunków Wolf P.A.

do ponad dwóch trzecich udarów mózgu u pacjentów z AF możnaby uniknąć dzięki wdrożonej odpowiednio wcześniej farmakoterapii [10].

W przeciągu ostatnich dziesięciu lat sztuczna inteligencja (AI ang. artificial intelligence) nabrała znacznego rozpędu i stała się dziedziną o ugruntowanej pozycji^[5,6]. Termin "AI" został po raz pierwszy użyty przez McCarthy'ego pod koniec lat 50. XX wieku, aby opisać symulację ludzkiej inteligencji w maszynach^[7]. Chociaż AI nie jest nową koncepcją, jej niedawny wzrost jest w dużej mierze spowodowany uczeniem maszynowym (ML), które jest podzbiorem AI skupiającym się na opracowywaniu algorytmów wykorzystujących dane do przewidywania i poprawy dokładności bez wyraźnego zaprogramowania ich w tym celu^[8]. Proces nauki z zastosowaniem algorytmów uczenia maszynowego polega na stosowaniu logiki indukcyjnej, która pozwala na tworzenie prognoz na podstawie zgromadzonych danych. Jeśli algorytm zostanie zaopatrzone w odpowiednio dużą ilość danych, to będzie w stanie zapewnić nam odpowiedź, która będzie precyzyjna, ale niekoniecznie w 100% dokładna^[9]. W poniższym przeglądzie autorzy skupiają się na weryfikacji postępów w wykorzystaniu dostępnych metod uczenia maszynowego celem oceny ryzyka wystąpienia migotania przedsionków.

2. Materiał i metody

Autorzy dnia 11/3/2023 przeprowadzili przegląd literatury naukowej za pomocą bazy danych PUBMED, korzystając z następujących słów kluczowych: (i) „machine learning atrial fibrillation prediction”, (ii) „deep learning atrial fibrillation prediction”, (iii) “artificial intelligence atrial fibrillation prediction”. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z uproszczonymi wytycznymi PRISMA dla przeglądów systematycznych (Rycina 6.). Odszukano 46 publikacji związanych z (i), 16 z (ii) oraz 49 z (iii). Usunięto duplikaty (52 publikacji) z wyników przeglądu.

Do włączenia do przeglądu zostały zastosowane następujące kryteria: a. oryginalne prace naukowe, oraz opisy przypadków; b. tematyka wyszukiwanych prac dotycząca zastosowania technik sztucznej inteligencji w predykcji migotania przedsionków; c. prace opublikowane w języku angielskim lub polskim. Zastosowano również kryteria wykluczające, takie jak: d. prace przeglądowe, listy do redakcji czasopism oraz doniesienia z konferencji; e. prace starsze niż 10 lat; f. badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych:

a. 19; b. 4; c. 4; d. 38; e. 2; f. 0.

3. Wyniki przeglądu

3.1. Zastosowanie sieci neuronalnych w predykcji migotania przedsionków

W 2020 roku grupa badaczy z Colorado USA opublikowała pracę pt. "Assessment of a Machine Learning Model Applied to Harmonized Electronic Health Record Data for the Prediction of Incident Atrial Fibrillation". Uwzględniono w nim ponad 2 252 219 pacjentów hospitalizowanych w 3 największych szpitalach w Colorado pomiędzy 1.01.2011 a 1.10.2018. Zebranie tak dużej ilości pacjentów było możliwe dzięki elektronicznemu zapisowi danych medycznych (EHR ang. electronic health record). Naukowcy w poszukiwaniu optymalnego modelu uczenia maszynowego w predykcji 6-miesięcznego ryzyka wystąpienia migotania przedsionków wykorzystali próbkowanie losowe. Spośród kilku sprawdzanych metod jak głębokie uczenie (F1 0.101, AUC area under the ROC curve, 0.800), lasy losowe (F1 0.076, AUC 0.792) to płytka jednowarstwowa sieć neuronowa okazała się najlepsza (F1 score, 0.110; AUC 0.800). Jednowarstwowa sieć neuronowa osiągnęła swoistość 84,9%, czułość 75,2%, negatywną wartość predykcijną 99,6% i pozytywną wartość predykcijną 5,9% przy odcięciu prawdopodobieństwa 0,5, ze stosunkowo słabą kalibracją w zakresie przewidywanych prawdopodobieństw. Na koniec dokonano porównania wyników z modelem regresji logistycznej opartym na tradycyjnych czynnikach ryzyka AF. Model regresji logistycznej miał wynik F1 wynoszący 0,079 i AUC wynoszące 0,794. Badacze zwracają uwagę, że jest to wynik nieznacznie słabszy od uzyskanego przez zastosowany model sieci neuronalnej^[17].

Zastosowanie sieci neuronalnych w predykcji migotania przedsionków okazało się również obiektem zainteresowań badaczy z Tajwanu pod przewodnictwem Chih-Min Liu. Zdecydowali się oni sprawdzić model sieci neuronalnej ResNet34 w ryzyku wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów poablacyjnych. W restrospektywnym badaniu obejmującym 358 pacjentów naukowcy skupili swoją uwagę na ocenie ryzyka wystąpienia migotania przedsionków pochodzącego spoza żył płucnych (NPV- non pulmonary vein). W algorytmie wykrozystano dane pochodzące z tomografii komputerowej żył płucnych. Dokładność predykcji w każdym obrazie tomografii komputerowej żył płucnych dla czynnika wyzwalającego spoza żył płucnych wynosiła do 82,4±2,0%. Czułość i swoistość wynosiły odpowiednio 64,3±5,4% i 88,4±1,9%. Dla każdego pacjenta dokładność przewidywania

dla wyzwalania migotania przedsionków spoza żył płucnych wynosiła $88,6 \pm 2,3\%$. Czułość i swoistość wynosiły odpowiednio $75,0 \pm 5,8\%$ i $95,7 \pm 1,8\%$. Pole powierzchni pod krzywą wynosiło odpowiednio $0,82 \pm 0,01$ i $0,88 \pm 0,07$ ^[19].

3.2. Zastosowanie klasyfikatora wzmocnionego gradientem w ocenie ryzyka wystąpienia migotania przedsionków

Techniki uczenia maszynowego w ocenie ryzyka migotania przedsionków znalazły zastosowanie nie tylko w doborze odpowiedniego modelu predykcyjnego na podstawie tradycyjnych danych dostępnych w bazach pacjentów. T. Atta-Fosu przeprowadził badanie oceniające technikę uczenia maszynowego w ocenie ryzyka migotania przedsionków po wykonanej ablacji na podstawie obrazu tomografii komputerowej serca oraz 8 wybranych czynników klinicznych; płci, wieku, objętości lewego przedsionka, frakcji wyrzutowej lewej komory, BMI (ang. body mass index), rytmu zatokowego, typu migotania przedsionków oraz typu przeprowadzonej ablacji. Dane kliniczne wykorzystano do budowy klasyfikatora wzmocnionego gradientem (XGBcl), natomiast cechy kształtu poablacyjnego przedsionków posłużyły do budowy kolejnego klasyfikatora wzmocnionego gradientem (XGBs). Te dwa zestawy cech zostały również połączone w celu zbudowania trzeciego klasyfikatora, XGBs+cl. Klasyfikator wzmocniony gradientem został użyty do szkolenia i testowania 100 przebiegów warstwowej pięciokrotnej walidacji krzyżowej. Dla każdego przebiegu walidacji krzyżowej obliczono przewidywane prawdopodobieństwo nawrotu dla każdego pacjenta, które wykorzystano do obliczenia średniego prawdopodobieństwa przewidywania dla każdego pacjenta we wszystkich próbach. Średnie prawdopodobieństwa zostały następnie wykorzystane do wykreślenia krzywych ROC i odpowiednich wskaźników AUC. Wykorzystując powyższą walidację krzyżową, badacze porównali wydajność klasyfikatora wytrenowanego na cechach kształtu z SOI (ang. Surface of interest) (XGBs) w porównaniu z klasyfikatorem wytrenowanym na cechach spoza SOI (XGBcs), aby zobaczyć względne znaczenie prognostyczne SOI w porównaniu z pozostałymi miejscami na powierzchni przedsionka. Naukowcy odnotowali wyższe AUC (0,67), dokładność (0,64), precyzję (0,61) i wycofanie (0,69) dla XGBs w porównaniu z niższym AUC (0,58), dokładnością (0,57), precyzją (0,55) i wycofaniem (0,59) dla XGBs+cl^[21].

3.3. Zastosowanie lasów losowych w predykcji migotania przedsionków

W 2017 roku, zespół badaczy pod przewodnictwem B. Ambale-Venkatesh, zdając sobie sprawę z rozwoju metod sztucznej inteligencji i faktu, że uczenie maszynowe może być przydatne do charakteryzowania ryzyka sercowo-naczyniowego, przewidywania wyników i identyfikacji biomarkerów w badaniach populacyjnych zdecydowało się na sprawdzenie zdolności lasów losowych (RF, ang. Random forest), techniki uczenia maszynowego, do przewidywania ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, w tym migotania przedsionków. Do badania zostali zakwalifikowani pacjenci uczestniczący w programie MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Łącznie 6814 mężczyzn i kobiet reprezentujących 4 grupy rasowe w wieku 45-84 lata. Osoby zakwalifikowane do badania były wolne od chorób sercowo-naczyniowych. Badacze zdecydowali się zastosować zmodyfikowane model uczenia maszynowego nazwany "RF-20". Zawierał on 20 zmiennych uszeregowanych według ich ważności dla wystąpienia migotania przedsionków. Zmienne te zostały wybrane poprzez RF spośród wszystkich (735) zmiennych pacjentów dostępnych w bazie MESA zawierających min. dane laboratoryjne, badania diagnostyczne, badania obrazowe czy wywiad środowiskowy. Co ciekawe, w najważniejszych 20 zmiennych wyselekcjonowanych poprzez RF, obok głównych czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków jak markery biochemiczne czy wiek, znalazł się status socjoekonomiczny który nie jest uwzględniany w standardowych skalach. Model "RF-20" (Concordance index: 0-80, Brier Score (BS): 0-079) okazał się lepszy niż skale ryzyka AHA/ASCVD (C-index: 0-73, BS: 0-11) i Framingham (C-index: 0-73, BS: 0-089) dla predykcji incydentów sercowo-naczyniowych^[24].

4. Podsumowanie

Kliniczne zastosowanie technik sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego w predykcji migotania przedsionków jest dopiero na początku swojej drogi rozwoju. Wykorzystanie sieci neuronalnych, losowych lasów przeżycia czy klasyfikatorów wzmocnionych gradientem daje nadzieję na poprawę sytuacji osób z niezdiagnozowanym migotaniem przedsionków. Elektroniczne bazy danych pacjentów w połączeniu z wykorzystaniem technik ML wykazują potencjał dający możliwość wprowadzenia skutecznych badań przesiewowych w szerokiej populacji co znacząco zmniejszyłoby liczbę powikłań zakrzepowo-zatorowych spowodowanych migotaniem przedsionków. Należy mieć na

uwadze fakt, że do prawidłowego działania algorytmów ML potrzebna jest duża ilość, rzetelnie zebranych danych klinicznych, obrazowych i elektrofizjologicznych, co może stanowić większe wyzwanie niż skonstruowanie specyficznej i czułej techniki uczenia maszynowego. W przyszłych programach badawczych nad wykorzystaniem algorytmów uczenia maszynowego należy uwzględnić walidację kliniczną, by wyniki uzyskiwane przez owe algorytmy mogły zostać szeroko zastosowane w programach przesiewowych i bezpośrednio przyczynić się zwiększenia przeżywalności i jakości życia pacjentów z migotaniem przedsionków.

Referencje

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. [Crossref], [PubMed], [Web of Science [®]], [Google Scholar]
- [2] Chebbout R, Heywood EG, Drake TM, Wild JRL, Lee J, Wilson M, Lee MJ. A systematic review of the incidence of and risk factors for postoperative atrial fibrillation following general surgery. *Anaesthesia* 2018.
- [3] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham study. *Stroke*. 1991;22(8):983–988.
- [4] Public Health England Atrial Fibrillation Prevalence Estimates in England: Application of Recent Population Estimates of AF in Sweden. 2017.
- [5] Dwivedi YK, Hughes L, Ismagilova E, Aarts G, Coombs C, Crick T, Duan Y, Dwivedi R, Edwards J, Eirug A, Galanos V, Ilavarasan PV, Janssen M, Jones P, Kar AK, Kizgin H, Kronemann B, Lal B, Lucini B, Medaglia R, Le Meunier-FitzHugh K, Le Meunier-FitzHugh LC, Misra S, Mogaji E, Sharma SK, Singh JB, Raghavan V, Raman R, Rana NP, Samothrakis S, Spencer J, Tamilmani K, Tubadji A, Walton P, Williams MD. Artificial intelligence (AI): multidisciplinary perspectives on emerging challenges, opportunities, and agenda for research, practice and policy. *Int J Inf Manage* 2021; 57:101994. [Google Scholar] [Ref list].

- [6] Mahadevaiah G, Rv P, Bermejo I, Jaffray D, Dekker A, Wee L. Artificial intelligence-based clinical decision support in modern medical physics: selection, acceptance, commissioning, and quality assurance. *Med Phys* 2020;47:e228. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].
- [7] Russel S, Norvig P. *Artificial Intelligence: A Modern Approach*, 4th edn. Harlow, UK: Pearson Education Limited; 2020. [Google Scholar] [Ref list].
- [8] Bishop CM. *Pattern Recognition and Machine Learning*, 3rd edn. New York, NY: Springer; 2006. [Google Scholar] [Ref list].
- [9] Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M, Rodero C, Loncaric F, Feng Y, Gilbert A, Fernandes JF, Bukhari HA, Wajdan A, Martinez MV, Santos MS, Shamohammdi M, Luo H, Westphal P, Leeson P, DiAchille P, Gurev V, Mayr M, Geris L, Pathmanathan P, Morrison T, Cornelussen R, Prinzen F, Delhaas T, Doltra A, Sitges M, Vigmond EJ, Zacur E, Grau V, Rodriguez B, Remme EW, Niederer S, Mortier P, McLeod K, Potse M, Pueyo E, Bueno-Orovio A, Lamata P. The 'Digital Twin' to enable the vision of precision cardiology. *Eur Heart J* 2020;41:4556–4564. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list].
- [10] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham study. *Stroke*. 1991;22(8):983–988. [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®], [Google Scholar].
- [11] Vukmir, R. B. (1995). Cardiac arrhythmia diagnosis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 13(2), 204–210. doi:10.1016/0735-6757(95)90095-0.
- [12] Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ. Res.* 2017;120:1501–1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- [13] K. Mizia-Stec, Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia, [w:] red. nauk. B. Zahorska-Markiewicz, Patofizjologia kliniczna, wyd.2 Wrocław 2020, s. 154-155.

- [14] Lau D.H., Linz D., Sanders P. New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Card Electrophysiol. Clin.* 2019;11:563–571. doi: 10.1016/j.ccep.2019.08.007.
- [15] Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ. Res.* 2017;120:1501–1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- [16] Morin D.P., Bernard M.L., Madias C., Rogers P.A., Thihalolipavan S., Estes N.A., 3rd The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2016;91:1778–1810. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.08.022.
- [17] JAMA Netw Open. 2020 Jan 3;3(1):e1919396. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19396. Assesment of a Machine Learning Model Applied to Harmonized Electronic Health Record Data Prediction of Incident Atrial Fibrillation. Tiwari P, Colborn KL, Smith DE, Xing F, Ghosh D, Rosenberg MA.
- [18] Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet.* 2014;383:999–1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- [19] *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020 Nov;13(11):e008518. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008518. Epub 2020 Oct 6. The Clinical Application of the Deep Learning Technique for Predicting Trigger Origins in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation With Catheter Ablation.
- [20] Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017;3:425–435. doi: 10.1016/j.jacep.2017.03.002
- [21] *BMC Med Imaging.* 2021 Mar 9;21(1):45. doi: 10.1186/s12880-021-00578-4. A new machine learning approach for predicting likelihood of recurrence following ablation for atrial fibrillation from CT.
- [22] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al: Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980

- to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation* 114:119-125, 2006
- [23] Kilander L, Andren B, Nyman H, et al: Atrial Fibrillation Is an Independent Determinant of Low Cognitive Function: A Cross-Sectional Study in Elderly Men. *Stroke* 29:1816-1820, 1998.
- [24] 2017 Oct 13;121(9):1092-1101. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.311312. Epub 2017 Aug 9. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.
- [25] Bejot Y, Salem DB, Osseby GV, et al: Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology* 72:346-353, 2009.
- [26] Flint AC, Banki NM, Ren X, et al: Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation by 30-Day Event Monitoring in Cryptogenic Ischemic Stroke: The Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke* 43:2788-90, 2012.
- [27] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 28:973-7, 1978.
- [28] Chai PR. Wearable Devices and Biosensing: Future Frontiers. *J Med Toxicol.* 2016 Dec;12(4):332-334.
- [29] Interna Szczeklika 2022. / [red.prow.] Piotr Gajewski ED: [Wyd.13] AW: Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna: 310-354, SZ: 2758.
- [30] Singh S, Goyal A. The origin of echocardiography: a tribute to Inge Edler. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(4):431-8. [PMC free article] [PubMed].
- [31] *Indian Heart J.* 2017 Jul-Aug;69(4):551-555. doi: 10.1016/j.ihj.2017.06.004. Epub 2017 Jun 17. Application of exercise ECG stress test in the current high cost modern-era healthcare system. Vaidya GN(1). Author information: (1)Department of Medicine, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, United States.

WYKORZYSTANIE METOD UCZENIA MASZYNOWEGO W DIAGNOSTYCE WYBRANYCH WRODZONYCH WAD SERCA

Daniel Gondko, Nikodem Pietrzak, Jakub Roman,
Wiktor Haberko, Przemysław Bugajski

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

Abstrakt: W codziennej praktyce lekarskiej, diagnostyka niektórych jednostek chorobowych staje coraz bardziej skomplikowana ze względu na złożoność niektórych patologii. Prężny rozwój nauk informatycznych może stanowić jedno z rozwiązań, które poprzez wdrożenie technik bazujących na sztucznej inteligencji, znacząco usprawni proces diagnostyczny, dzięki czemu możliwe będzie wcześniejsze postawienie trafnego rozpoznania i wdrożenie adekwatnego leczenia. Diagnostyka wrodzonych wad serca stanowi jedną z dziedzin, gdzie wykorzystanie wyżej opisanych metod zostało opisane przez autorów publikacji zawartych w przeglądzie. Techniki obrazowania stanowią jedno z jej podstawowych narzędzi, a istotne znaczenie ma echokardiografia, elektrokardiografia czy fonokardiografia, które do postawienia rozpoznania, niejednokrotnie wymagają wieloletniego doświadczenia diagnostów. Zastosowanie metod uczenia maszynowego (ang. machine learning, ML) jest ciągle rozszerzane, a wiele przesłanek mówi też, że w przyszłości mogą również służyć jako narzędzie optymalizujące diagnostykę kardiologiczną. Niniejsze opracowanie ma na celu omówienie perspektyw zastosowania najnowszych rozwiązań sztucznej inteligencji w usprawnieniu praktyki kardiologów, w szczególności w diagnostyce wrodzonych wad serca. Autorzy przeprowadzili przegląd literatury na temat zastosowania algorytmów uczenia maszynowego, stosując słowa kluczowe: (i) „diagnosing ventricular septal defect machine learning”, (ii) „diagnosing atrial septal defect machine learning”, (iii) „diagnosing patent ductus arteriosus machine learning”, korzystając z bazy danych PUBMED i stosując wytyczne PRISMA dla przeglądów systematycznych, do przeglądu włączono 8 publikacji. Zgodnie z wynikami analizy, zastosowanie algorytmów uczenia maszynowego w diagnostyce wrodzonych wad serca, zapewnia wysoką trafność stawianych rozpoznań. Należy jednak pamiętać, że metody te wymagają dalszej ewaluacji w celu zapewnienia najwyższych standardów świadczeń opieki zdrowotnej.

Słowa kluczowe: uczenie maszynowe, wrodzone wady serca, kardiologia

Abstract: In daily medical practice, the diagnosis of certain disease entities is becoming increasingly complicated due to the complexity of certain pathologies. The thriving development of information sciences may be one of the solutions that, through the implementation of techniques based on artificial intelligence, will significantly improve the diagnostic process, making it possible to make an accurate diagnosis earlier and implement adequate treatment. Diagnosis of congenital heart defects is one of the areas where the use of the methods described above has been described by the authors of the publications included in the review. Imaging techniques are one of its basic tools, and of vital importance are echocardiography, electrocardiography, or phonocardiography, which often require many years of diagnostic experience to make a diagnosis. The use of machine learning (ML) methods is constantly expanding, and there are also many indications that in the future they may also serve as a tool for optimizing cardiac diagnosis. The present study aims to discuss the prospects of applying the latest artificial intelligence solutions in improving the practice of cardiologists, particularly in the diagnosis of congenital heart defects. The authors conducted a literature review on the application of machine learning algorithms, using the keywords (i) "diagnosing ventricular septal defect machine learning", (ii) "diagnosing atrial septal defect machine learning", (iii) "diagnosing patent ductus arteriosus machine learning", using the PUBMED database and applying the PRISMA guidelines for systematic reviews, 8 publications were included in the review. According to the results of the analysis, the use of machine learning algorithms in the diagnosis of congenital heart defects, provides high accuracy of the diagnoses made. However, it is important to note that these methods require further evaluation to ensure the highest standards of healthcare services.

Keywords: machine learning, congenital heart defects, cardiology

1. Wstęp

Ostatnimi czasy można zauważyć znaczący wzrost zainteresowania zastosowaniem technik uczenia maszynowego (ang. machine learning ML) w różnych dziedzinach medycyny. Badanie bazy danych PUBMED przy użyciu słów kluczowych „machine learning medicine” w tytule lub abstrakcie, ujawnia blisko 40 tysięcy publikacji naukowych związanych z tą tematyką w ciągu ostatnich 10 lat, z czego ponad 20 tysięcy z nich pojawiło się w latach 2020-2023, co sugeruje, że zainteresowanie technik ML w medycynie rośnie w tempie niemal wykładniczym. Ta nowatorska technologia umożliwia automatyczne „samouczenie się” i samodoskonalenie złożonych algorytmów poprzez analizę danych, dążąc do marginalizacji udziału czynnika ludzkiego. Stosowane w medycynie systemy ML, tworzą modele matematyczne, na podstawie których mogą podejmować samodzielne decyzje: stawiając diagnozy, rozpoznania kliniczne, ocenę skuteczności terapii czy predykcje dla rokowania pacjenta. Algorytmy ML stanowią integralny element nauk informatycznych poświęconych sztucznej inteligencji (ang. artificial intelligence AI) i w przyszłości mogą być narzędziem znacząco usprawniającym procesy diagnostyczne w medycynie. Zastosowanie technologii ML przypuszczalnie

zwiększy znacząco efektywność i wydajność procesów medycznych, jednocześnie obniżając ich koszty i zmniejszając liczbę błędów.

Według raportu Indah K. Murni et al. z 2021 roku, w przeprowadzonym badaniu na populacji indonezyjskich pacjentów pediatrycznych z wrodzoną wadą serca (ang. congenital heart defect CHD), stwierdzono, że statystycznie aż u 6 na 10 z nich, diagnoza CHD została postawiona błędnie lub zdecydowanie za późno, prowadząc do rozwoju groźnie manifestujących się powikłań ^[1]. Z kolei w obszernej pracy przeglądowej Berner E. i Graber M. z 2008 roku, autorzy pochylili się na przyczynami stawiania błędnych diagnoz w różnych gałęziach medycyny, dochodząc do istotnych wniosków. Badacze sugerują, że przyczynami tego stanu rzeczy są między innymi: lekarze przeceniający dokładność swoich diagnoz spowodowaną nadmierną pewnością siebie i przecenianie swoich umiejętności, brak dostępu do skutecznych metod diagnostycznych, długi czas oczekiwania na wykonanie procedur medycznych wiążący się z niedoborem wykwalifikowanego personelu, a także ich wysokie koszty ^[2]. Prawdopodobnym jest, że wykorzystanie nowoczesnych narzędzi i technik usprawniających procesy diagnostyczne, może pomóc poprawić efektywność systemu ochrony zdrowia.

W dziedzinie kardiologii, coraz częściej słyszy się przesłanki o zastosowaniu technik ML w diagnostyce nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego, a w szczególności wrodzonych wad serca. Dwie niezależne prace Hoffman J. et al. z 2002 roku oraz Bernier P. et al. z 2010 roku, doprowadziły do powstania stosunkowo szerokiego zakresu danych szacunkowych związanych ze wskaźnikiem urodzeń dzieci z wadą wrodzoną serca, wahającym się od 4 do 50 przypadków na 1000 żywych urodzeń, w zależności od charakterystyki populacji ^[3,4]. Warto zaznaczyć, że są one najczęstszą przyczyną śmierci niemowląt z powodu dysfunkcji wrodzonych ^[5], dlatego niezwykle istotna jest ich wczesna diagnoza i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Niniejszy rozdział ma na celu omówienie diagnostyki wybranych, wrodzonych wad serca oraz przedstawienie aktualnych publikacji dotyczących zastosowania metod uczenia maszynowego w analizie wyników tych badań.

2. Wprowadzenie do wybranych zagadnień z kardiologii

Ten podrozdział stanowi wprowadzenie merytoryczne do wybranych zagadnień związanych z wrodzonymi wadami serca i metodami ich diagnostyki. Autorzy skupili się na trzech wybranych, jednych z najczęściej diagnozowanych wrodzonych wadach serca: ubytku przegrody międzyprzedsion-

kowej (ang. atrial septal defect ASD), ubytku przegrody międzykomorowej (ang. ventricular septal defect VSD) oraz przetrwałego przewodu tętniczego (ang. patent ductus arteriosus PDA) [6]. Wprowadzenie to jest kluczowe dla właściwej interpretacji przeglądu wykonanego przez autorów rozdziału.

3. Wrodzone wady serca

Wrodzone wady serca to patologia powstała na skutek zaburzonego rozwoju embrionalnego serca lub przetrwania fizjologicznych połączeń krążenia płodowego. Pod tym pojęciem kryją się różne nieprawidłowości, między innymi wady zastawkowe, niewłaściwa pozycja anatomiczna serca, zaburzona droga przepływu krwi lub нефункциjonalne połączenia w obrębie struktur serca. Niektóre przypadki są łagodne i nie powodują objawów, ale inne są bardzo poważne i wymagają natychmiastowej interwencji [3].

W literaturze uwzględniono wiele podziałów CHD [2-4], ze względu na szeroki problem. Najprostsza klasyfikacja dzieli wrodzone wady serca na proste, które mogą nie wywoływać objawów klinicznych, jednocześnie nie wymagając interwencji chirurgicznej np. stenoza zastawki mitralnej, przetrwały przewód tętniczy, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej. Drugą grupę CHD stanowią złożone wady, które mogą wywoływać stan bezpośredniego zagrożenia życia pacjenta z koniecznością pilnego wdrożenia terapii np. tetralogia Fallota, zespół niedorozwoju lewego serca lub wspólny pień tętniczy [5].

Poniżej opisano wybrane wrodzone wady serca, które uwzględniono w przeglądzie. Metody diagnostyczne dla wybranych CHD opisane zostały w kolejnym podrozdziale.

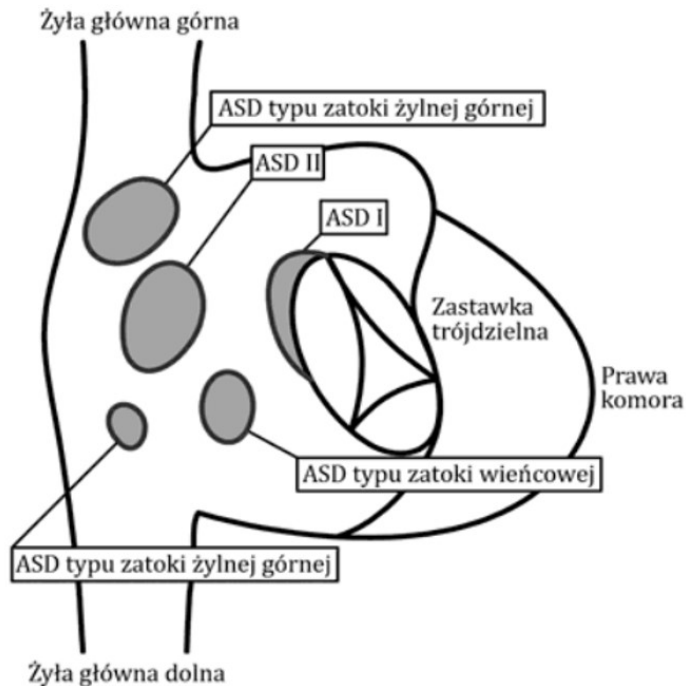
3.1. Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej

Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, to jedna z najczęstszych wad wrodzonych serca, której patofizjologiczne podłoże upatruje się na etapie wczesnego okresu życia płodowego. ASD polega na ubytku fragmentu ściany oddzielającej przedsionki serca [7].

Anatomicznie wyróżnia się cztery typy ubytków przegrody międzyprzedsionkowej (Rycina 1.): ubytek typu otworu pierwotnego (ang. ostium primum atrial septal defect ASDI), który może prowadzić do powstania ubytku przedsionkowo-komorowego, a w konsekwencji powstania wspólnego kanału przedsionkowego-komorowego (ang. complete atrioventricular

canal CAVC); ubytek typu wtórnego (ang. ostium secundum atrial septal defect ASDII), wywołany nieprawidłowym podziałem ściany przedsionka, a w konsekwencji prowadzącym do ubytku w przegrodzie pierwotnej. Typ ten stanowi najczęstszą manifestację ASD; ubytek typu zatoki żyłnej (ang. sinus venosus atrial septal defect ASD-sv), która przyczynia się do upośledzonego spływu z żył płucnych, stanowiąc pozostałość po zatoce żyłnej wykształczonej w życiu embrionalnym; ubytek typu zatoki wieńcowej (ang. coronary sinus atrial septal defect ASD-cs), gdzie patologia dotyczy rozwoju rogu zatoki żyłnej. Przepływ krwi pomiędzy przedsionkami zapewniony jest poprzez ujście zatoki wieńcowej. W rzadkich przypadkach zdarza się, że w typie tym występuje tak zwany “wspólny przedsionek”, gdzie nie dochodzi do wykształcenia przegrody pierwotnej i wtórnej.

ASD powodując przeciek krwi pomiędzy przedsionkami, może również być przyczyną zwiększonego przepływu płucnego. Pomimo tego, że ten typ wady w około 30% może ulegać samoistnemu zamknięciu, to jeśli specjaliści nie podejmą odpowiednio wczesnie interwencji, nieleczona wada może prowadzić do powstania zaburzeń hemodynamicznych, zaburzeń rytmu serca, przerostu i hipertrofii prawego przedsionka, a w rzadkich przypadkach do rozwoju nadciśnienia płucnego [7,8].



Rycina 1. Typy ubytków przegrody międzyprzedsionkowej- widok od strony prawego przedsionka [9].

Do metod diagnostyki należą przede wszystkim badania obrazowe takie jak echokardiografia (ang. ultrasound cardiogram UCG), radiografia (ang. radiography RTG) klatki piersiowej, tomografia komputerowa (ang. computed tomography CT), rezonans magnetyczny serca (ang. cardiac magnetic resonance CMR) lub elektrokardiografia (ang. electrocardiography ECG) czy katetyryzacja serca, która jednak nie jest polecana w przypadku wady z niewielkim ubytkiem ^[7].

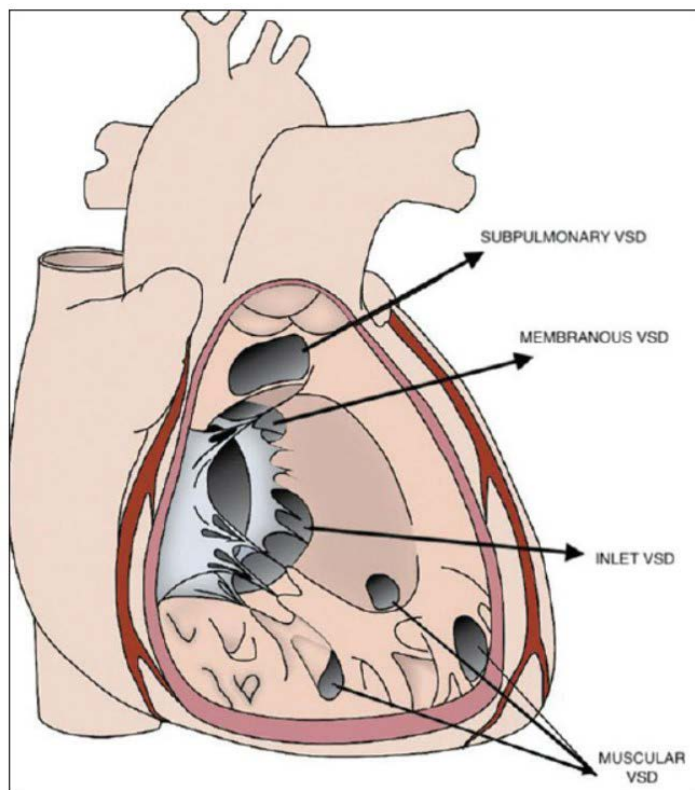
3.2. Ubytek przegrody międzykomorowej

Ubytek przegrody międzykomorowej jest również jedną z najczęstszych wykrywanych CHD w której stwierdza się brak fragmentu przegrody oddzielającej lewą i prawą komorę serca ^[7].

W zależności od umiejscowienia patologii, VSD możemy opisać w postaci czterech typów ubytku (Rycina 2.). Najczęściej występującą anomalią jest ubytek okołobłoniasty (ang. conal ventricular septal defect VSD-cv), zlokalizowany w części błoniastej przegrody międzykomorowej, który może również objąć jej część mięśniową. Drugi typ, czyli ubytek typu kanału przedsionkowo-komorowego (ang. ventricular septal defect of atrioventricular canal type VSD-avc), zwykle umiejscowiony jest poniżej zastawek przedsionkowo-komorowych, a współistniejąc z ASDI, może prowadzić do powstania CAVC. Ubytek podpłuczny (ang. conal ventricular septal defect VSD-cs), trzeci z typów, lokalizuje się bezpośrednio pod zastawką pnia płucnego (ang. pulmonary valve PV). Czwarty typ, czyli ubytek mięśniowy (ang. muscular ventricular septal defect VSD-m), znajduje się bezpośrednio w części mięśniowej przegrody międzykomorowej. Obecność mnogich VSD zwykle wiąże się ze stwierdzeniem ostatniego typu ubytku ^[7,10].

Obecność nieprawidłowego połączenia między komorami serca, może powodować przeciek lewo-prawy, co w konsekwencji wywoływać będzie zwiększony przepływ przez tętnice płucne, przerost lewego przedsionka i przeciążenie lewej komory. U niemowląt VSD może manifestować się pod postacią nawracających infekcji płuc lub opóźnienia rozwoju. Wraz ze wzrostem pacjenta i zmniejszaniem się oporu płucnego, wada może się powiększać, co doprowadza do nadciśnienia płucnego, nasilenia objawów związanych z niewydolnością serca, a także sprzyja powstawaniu wad zastawkowych i zaburzeń hemodynamicznych. Niektóre małe ubytki typu VSD-cv lub CSD-m, mogą czasem ulegać samoistnemu zasklepieniu ^[7,10,11].

Metody diagnostyczne VSD obejmują między innymi ECG, UCG, RTG klatki piersiowej, CT, a także katetyzację serca [11].



Rycina 2. Typy ubytków przegrody międzykomorowej- widok od strony prawej komory [12].

3.3. Przerwały przewod tętniczy

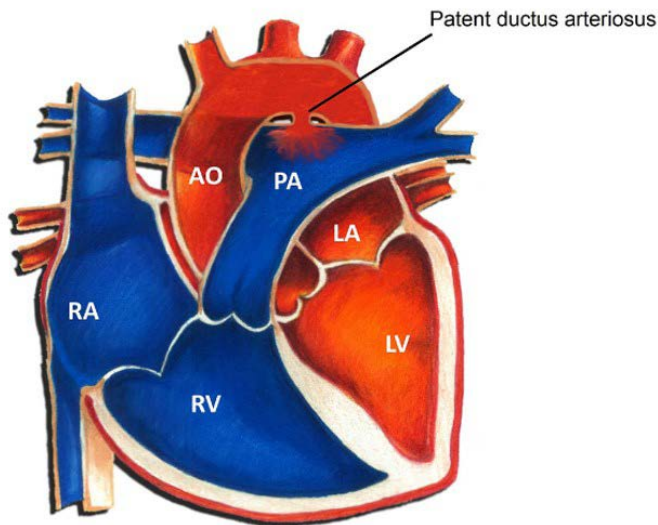
Przerwały przewod tętniczy, to naczynie łączące aortę zstępującą z pniem płucnym, stanowiące pozostałość z życia płodowego (Rycina 3.). Tak jak w przypadku dwóch wcześniej opisanych patologii, PDA stanowi jedną z najczęstszych, wrodzonych wad serca.

Przewód tętniczy rozwija się podczas embriogenezy, a struktura ta umożliwia bezpośredni przepływ krwi z prawej komory do aorty zstępującej z pominięciem krążenia płucnego. Zwyczajowo w ciągu kilkudziesięciu godzin po porodzie powinien ulec zamknięciu pod wpływem korzystnych warunków fizjologicznych, tzn. zmniejszonego stężenia matczynej prostaglandyn, a także wzrostu utlenowania krwi, spowodowanego początkiem oddychania

powietrzem atmosferycznym przez noworodka. Prawidłową pozostałością po przewodzie tętniczym jest więzadło tętnicze.

Gdy PDA pozostaje otwarty, dochodzi do przecieku krwi utlenowanej z krążenia systemowego do płucnego, a zwiększony przepływ krwi przez płuca jest przyczyną hipertrofii lewej komory, a także przeciążenia obu komór. Bezpośrednio prowadzi to do upośledzenia wymiany gazowej i niewydolności oddechowej, poprzez uszkodzenie bariery pęcherzykowo-wołniczkowej. Dodatkowo obecność lewo-prawego przecieku może skutkować obniżeniem tętniczego ciśnienia rozkurczowego i przyczyniać się do niedokrwienia narządów. Jednym z czynników, który może być przyczyną niezamknięcia przewodu tętniczego jest wcześniactwo [7,11].

Poza badaniem podmiotowym, pomocne przy postawieniu rozpoznania mogą być CT, ECG, UCG, CMR, czy katetyzacja serca [7,13]. Wybrane metody diagnostyczne opisano w następnym podrozdziale.



Rycina 3. Przetwały przewód tętniczy- czterojamowy schemat serca [14].

4. Wybrane metody diagnostyczne wrodzonych wad serca

Diagnozowanie CHD zwykle wymaga wykonania kilku badań, które pozwalają określić przyczyny prezentowanych objawów. Każda metoda skupia się na innym aspekcie pracy układu sercowo-naczyniowego.

Oprócz standardowych testów laboratoryjnych krwi, RTG klatki piersiowej, ECG i badania fizykalnego, a w tym osłuchiwanie serca i fonokardiografii

(ang. phonocardiography PCG), specjaliści z dziedziny kardiologii dysponują badaniami obrazowymi, między innymi takimi jak UCG, która zgodnie z wytycznymi Europejskiego Stowarzyszenia Kardiologów (ang. European Society of Cardiology ESC) z 2020 roku, stanowi złoty standard diagnostyczny wrodzonych wad serca ^[15]. Dodatkowo CT oraz CMR, to również bardzo pomocne badania obrazowe. Wymienione wyżej metody należą do testów nieinwazyjnych ^[7].

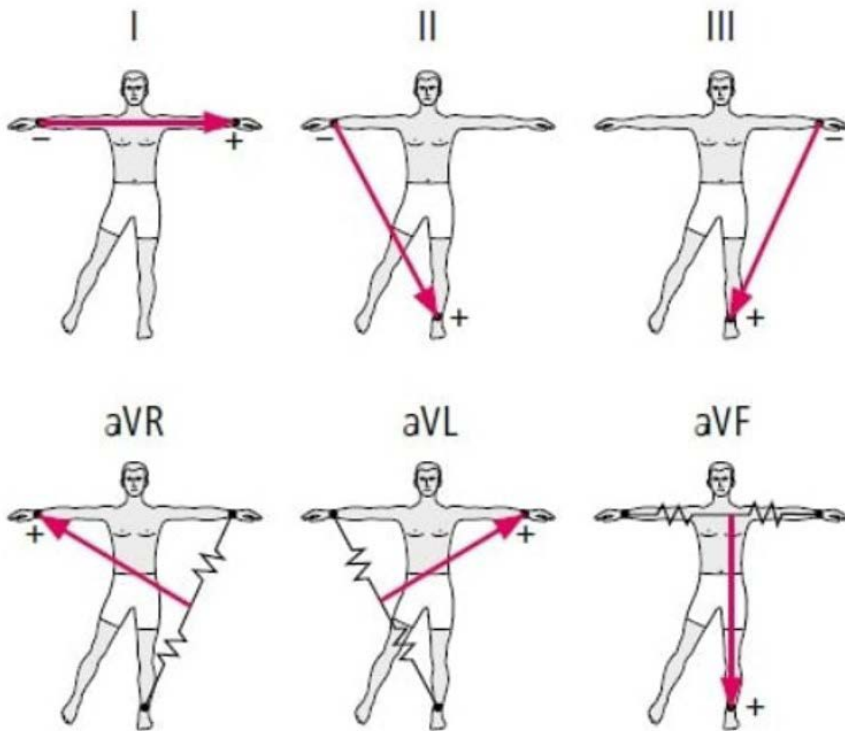
Do metod inwazyjnych, wymagających wprowadzenia cewników lub elektrod do wnętrza naczyń, przedsionków lub komór serca, co w przeciwieństwie do wcześniej opisanych badań nieinwazyjnych, wiąże się ze wzrostem ryzyka niepożądanych komplikacji, należy między innymi katetyzacja jam serca, biopsja mięśnia sercowego czy koronarografia ^[16].

Poniżej opisano wybrane metody diagnostyczne CHD, których dotyczyły prace wybrane do przeglądu.

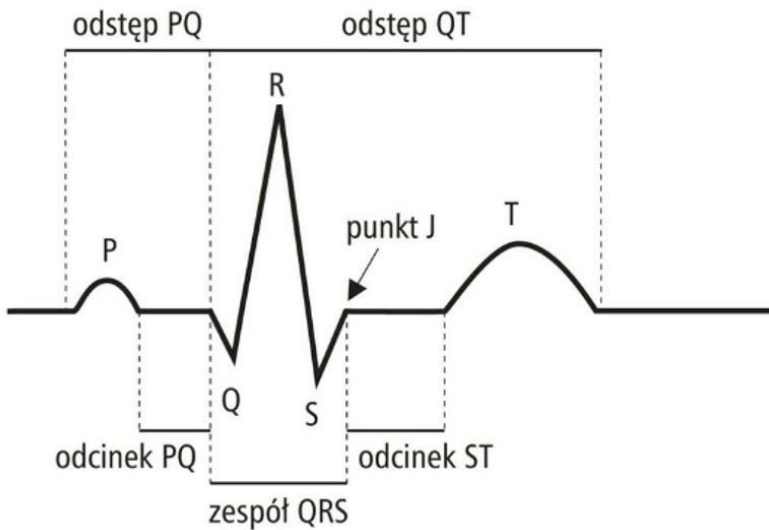
4.1. Elektrokardiografia

Elektrokardiografia to badanie służące ocenie pracy serca i wykrywania jej ewentualnych zaburzeń. Ta nieinwazyjna procedura polega na umieszczeniu elektrod na kończynach oraz klatce piersiowej pacjenta, a następnie dokonaniu zapisu aktywności elektrycznej serca w postaci krzywej na elektrokardiogramie. Uzyskane dane pochodzą z dwóch elektrod, pomiędzy którymi występuje różnica napięcia (Rycina 4.) ^[7].

Krzywa zapisu, składa się z powtarzalnych elementów, gdzie jeden z nich odpowiada pełnemu cyklowi pracy serca (Rycina 5.). Linia izoelektryczna stanowi podstawową linię zapisu ECG, rejestrowaną podczas braku aktywności elektrycznej serca. Załamek P, to pierwszy rejestrowany załamek, odpowiadający depolaryzacji i skurczowi przedsionków. Odcinek PQ, to fragment krzywej ECG między końcem załamka P, a początkiem pierwszego wychylenia QRS. Odstęp PQ to odległość między początkiem załamka P, a początkiem zespołu QRS, który stanowi elektrokardiograficzny wykładnik depolaryzacji mięśnia komór. Załamek T, jako pierwszy po zespole QRS reprezentuje repolaryzację komór. Odstęp QT prezentuje czas trwania całkowitej aktywności komór, a odcinek TP, rozpoczynający się na końcu załamka T, a między początkiem załamka P, odzwierciedla okresu rozkurczu komór i przedsionków ^[7].



Rycina 4. Miejsca umiejscowienia elektrod na kończynach wraz z miejscami powstawania różnicy napięć pomiędzy elektrodami ^[17].



Rycina 5. Krzywa zapisu ECG ^[18].

Interpretacja wszelkich nieprawidłowości elektrokardiogramu, takich jak wydłużenie odcinków czy brak załamek, wymaga sporego doświadczenia, dlatego powinna być wykonywana przez specjalistów ^[7].

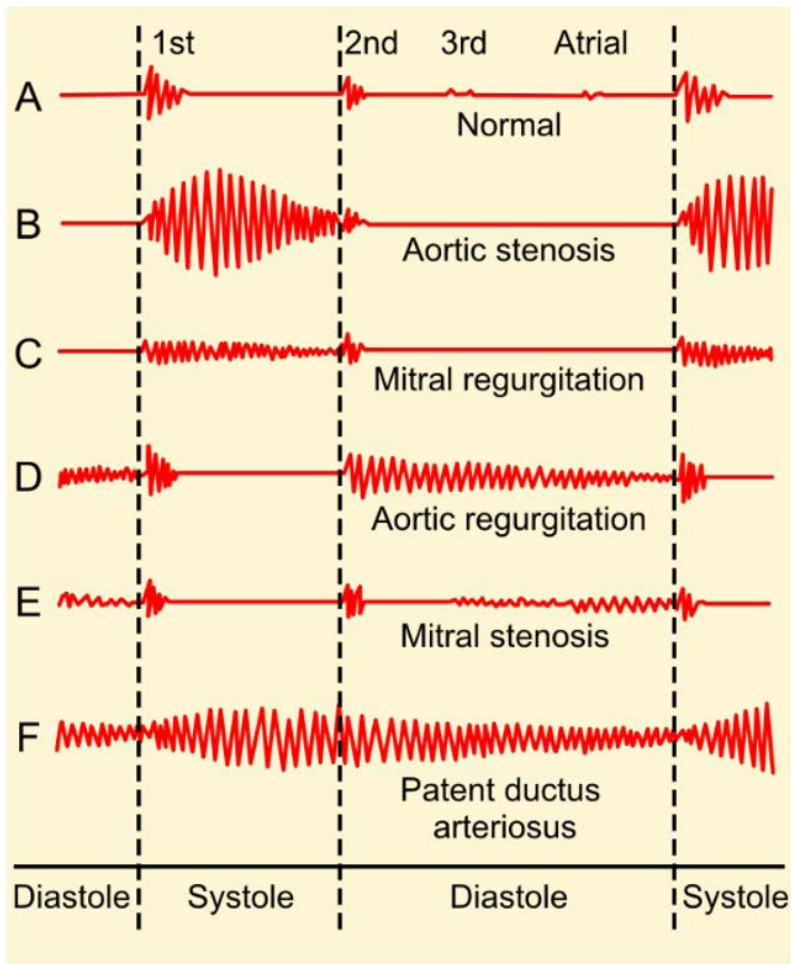
4.2. Echokardiografia

Echokardiografia jest obrazowym badaniem struktur serca oraz dużych naczyń krwionośnych, które wykorzystuje fale dźwiękowe o wysokiej częstotliwości zwykle od 1 do 10 MHz. Sonda ultrasonograficzna wysyła wspomniane fale do badanego obszaru, które odbijają się i są odbierane przez tę samą głowicę, dzięki czemu na ekranie monitora otrzymuje się obraz struktury. Ta nieinwazyjna metoda pozwala na ocenę struktur serca i przepływu krwi przez jego jamy, kurczliwości kardiomiocytów, funkcji zastawek wewnątrzsercowych, a także zobrazowanie dużych naczyń, takich jak aorta, żyły główne, tętnice płucne wraz z żyłami lub naczynia wieńcowe.

Wyróżniamy kilka rodzajów badania UCG, a do głównych typów należy echokardiografia przezklatkowa (ang. transthoracic echocardiography TTE), która polega na przyłożeniu głowicy do klatki piersiowej. Dzięki TTE uzyskuje się obraz: jednowymiarowy (ang. motion mode M-mode), który obrazuje serce w jednej płaszczyźnie; dwuwymiarowy (ang. two-dimensional 2D), dzięki któremu możliwy jest pomiar objętości jak i powierzchni serca, wraz z obliczeniem wielkości frakcji wyrzutowej; trójwymiarowy (ang. three-dimensional 3D), umożliwiający najbardziej dokładną ocenę struktur serca, co jest szczególnie przydatne w przypadku wrodzonych wad serca. Dzięki TTE można wykonać również badanie dopplerowskie, które pozwala na pomiar szybkości przepływu krwi lub gradientu ciśnień, dzięki wykorzystaniu zjawiska Dopplera. Echokardiografia przezprzełykową (ang. transesophageal echocardiography TEE), w której głowica umieszczona w przełyku emituje ultradźwięki, co pozwala na precyzyjniejsze badanie lewego przedsionka i komory serca, ze względu na ich bliskie położenie względem sondy. Uzyskany w TEE obraz, możemy podzielić tak samo, jak w przypadku badania TTE. Innym typem UCG jest echokardiografia obciążeniowa, gdzie oceniana jest kurczliwość mięśnia sercowego pod wpływem zwiększonego zapotrzebowania na energię, powysiłkowo lub po zastosowaniu leków działających inotropowo dodatnio. Dodatkowo możemy wyróżnić echokardiografię śródoperacyjną i kontrastową, wykorzystywaną szczególnie wtedy, kiedy uzyskany obraz w TTE nie ma wystarczającej wartości diagnostycznej ^[19,20].

4.3. Fonokardiografia

Fonokardiografia to nieinwazyjne badanie diagnostyczne polegające na analizie dźwięków serca. Podczas badania wykorzystuje się elektromechaniczne urządzenie nazywane fonokardiografem, zwykle montowane w najnowszych stetoskopach elektronicznych, które pozwala na zapisanie dźwięków serca. Podobnie jak w przypadku ECG, badanie fonokardiograficzne nie wymaga wprowadzenia jakichkolwiek narzędzi do wnętrza ciała pacjenta. Dźwięki serca rejestrowane podczas fonokardiografii pochodzą z pracy mięśnia sercowego, który generuje różne dźwięki zależnie od fazy cyklu serca. Dźwięki te mogą być wykorzystane do oceny stanu zdrowia serca, w tym do wykrycia wad serca lub innych nieprawidłowości [7,21].



Rycina 6. Przykładowe fonogramy w częstych szmerach sercowych [23].

PCG działa na zasadzie zapisu fal dźwiękowych emitowanych przez serce i przetwarzania ich na sygnał elektryczny. Dźwięki te są wywołane przez ruchy struktur serca oraz przepływ krwi przez zastawki serca i naczynia krwionośne. Podczas badania, głowica stetoskopu zbiera te dźwięki, które następnie są wzmacniane i przetwarzane przez specjalny układ elektroniczny. Ostatecznie, sygnał jest przekazywany do komputera, który generuje wykres fonokardiograficzny (Rycina 6.), prezentujący zmiany akustyczne w sercu w czasie. Dzięki tej technice można ocenić wiele parametrów pracy serca, takich jak rytm serca, obecność szmerów sercowych, czy wady serca.

Wykorzystanie fonokardiografii w wadach wrodzonych serca ma szczególne zastosowanie w diagnostyce ubytków przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej. Analiza dźwięków serca pozwala na dokładne określenie miejsca występowania szmerów i ich charakteru, co z kolei pozwala na wskazanie rodzaju wady serca. Fonokardiografia jest jednym z wielu narzędzi diagnostycznych, które pomagają w identyfikacji wad wrodzonych serca. Stosowanie tej metody pozwala na szybkie i skuteczne wykrycie patologii, co z kolei umożliwia wdrożenie odpowiedniego leczenia ^[21,22].

4.4. Cechy rozpoznania ASD, VSD i PDA na podstawie wybranych badań obrazowych

Obecnie złotym standardem w diagnostyce wrodzonych wad serca jest badanie echokardiograficzne. Opisane powyżej techniki elektrokardiografii lub rezonansu magnetycznego serca, mogą służyć klinicystą jako narzędzia pomocnicze, gdy na podstawie UCG nie można postawić jasnej diagnozy.

W poniższej tabeli, autorzy zebrali cechy diagnostyczne dla rozpoznawania ASD, VSD oraz PDA w badaniu UCG, PCG, a także ECG (Tabela 1.) ^[7].

CHD	RODZAJ BADANIA		
	ECG	UCG	PCG
ASD	ASDII- niepełny RBBB, dekstrogram, poszerzenie załamków P, cechy przerostu PV, zaburzenia rytmu; ASDI- blok AV1°, niepełny RBBB, LAH	Uwidocznienie ubytku i przebudowy serca wtórnej do przecieku; Uwidocznienie przecieku i jego kierunku; Nieprawidłowy Qp/Qs	Obecność charakterystycznego szmeru; Obecność charakterystycznego obrazu fonokardiograficznego
VSD	Cechy przerostu LV i LA; Objaw Katza i Wachtela	Podwyższone ciśnienie w pniu płucnym; Nieprawidłowy Qp/Qs; Uwidocznienie ubytku i przebudowy serca wtórnej do przecieku	Obecność charakterystycznego szmeru; Obecność charakterystycznego obrazu fonokardiograficznego
PDA	Cechy przerostu LV i LA; Objaw Katza i Wachtela	Podwyższone ciśnienie w LPA i RPA; Nieprawidłowy Qp/Qs; Uwidocznienie wady oraz przecieku pomiędzy aortą a LPA u jej podstawy	Obecność charakterystycznego szmeru; Obecność charakterystycznego obrazu fonokardiograficznego
Słownik			
CHD- patrz podrozdział 1. ;ECG, UKG, PCG- patrz podrozdział 2.2; ASD, VSD,PDA patrz podrozdział 2.1 RBBB- blok prawej odnogi pęczka Hisa (ang. right bundle branch block RBBB); LAH- blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (ang. left anterior hemiblock LAH); Qp- rzut płucny (ang. pulmonary cardiac output Qp); Qs- rzut systemowy (ang. systemic cardiac output Qs); LV- lewa komora (ang. left ventricle LV); LA- lewy przedsionek (ang. left atrium LA); LPA- lewa tętnica płucna (ang. left pulmonary artery LPA); RPA- prawa tętnica płucna (ang. right pulmonary artery RPA)			

Tabela 1. Cechy charakterystyczne ASD, VSD oraz PDA w badaniach diagnostycznych ECG, UCG i PCG

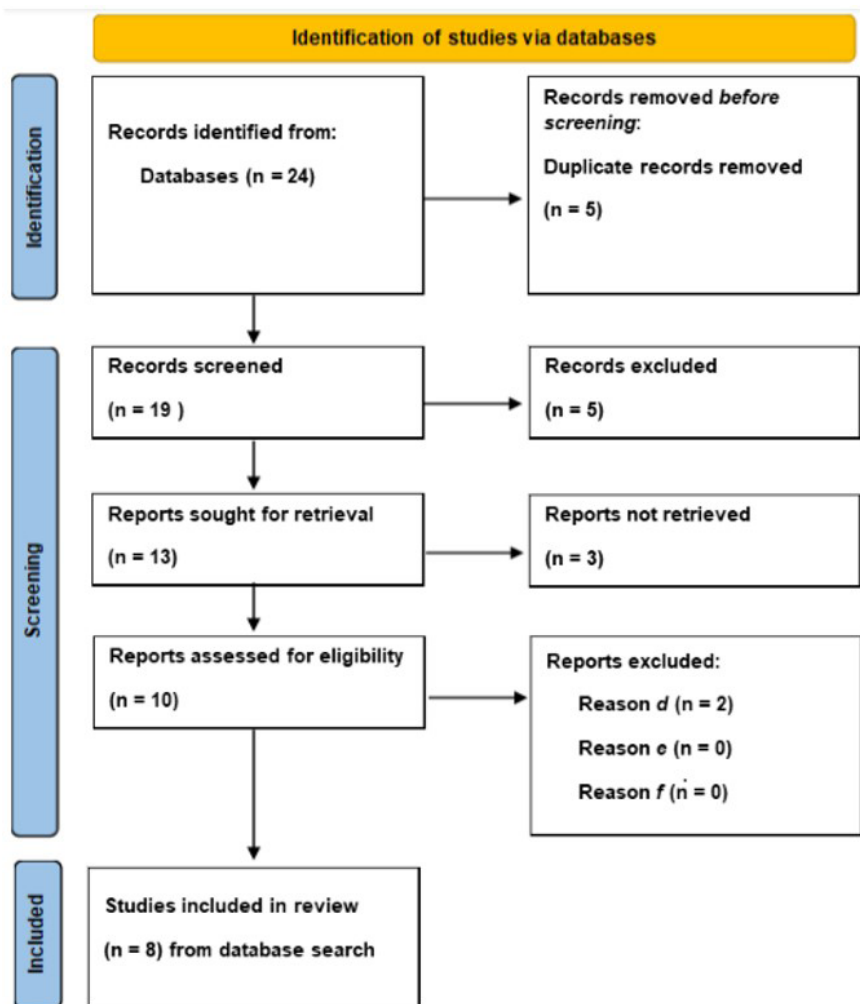
5. Materiał i metody

Autorzy dnia 9/3/2023 przeprowadzili przegląd literatury naukowej za pomocą bazy danych PUBMED, korzystając z następujących słów kluczowych: (i) „diagnosing ventricular septal defect machine learning”, (ii) „diagnosing atrial septal defect machine learning”, (iii) „diagnosing patent ductus arteriosus machine learning”. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z uproszczonymi wytycznymi PRISMA dla przeglądów systematycznych (Rycina 7.). Odszukano 9 publikacji związanych z (i), 10 z (ii) oraz 5 z (iii). Usunięto duplikaty (5 publikacji) z wyników przeglądu.

Do włączenia do przeglądu zostały zastosowane następujące kryteria: *a.* oryginalne prace naukowe, prace przeglądowe oraz opisy przypadków; *b.* tematyka wyszukanych prac dotycząca zastosowania technik uczenia maszynowego w diagnostyce najczęstszych wad wrodzonych serca (VSD, ASD oraz PDA); *c.* prace opublikowane w języku angielskim, chińskim lub polskim. Zastosowano również kryteria wyłączające, takie jak: *d.* listy do redakcji czasopism oraz doniesienia z konferencji; *e.* prace starsze niż 10 lat; *f.* badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych.

Dwóch badaczy przeprowadziło niezależną ocenę tytułów i abstraktów publikacji ($n=19$), które zostały wyłonione w pierwszym etapie przeglądu. Z uwzględnieniem ustalonych kryteriów, do dalszej analizy wybrano 8 prac naukowych, które zostały opublikowane w języku polskim, chińskim lub angielskim.

W całym rozdziale dokonano włączenia ($n=32$) odwołań, celem zapewnienia odpowiedniego podłoża naukowego dla przedstawionych zagadnień, z czego podrozdział 4. zawiera ($n=10$) odwołań merytorycznych z przeglądu cytowań, nie rozpatrywanych dalej jako wyniki przeglądu.



Rycina 7. PRISMA 2020 flow diagram

6. Wyniki przeglądu

Poniższy podrozdział stanowi przedstawienie wyników przeglądu literatury dokonanego przez autorów. Tabela 2. zawiera prace oryginalne wyodrębnione dzięki zastosowaniu wytycznym PRISMA.

Przegląd zaimplementowanych technik ML w diagnostyce wybranych CHD							
Autorzy	Rok	Próba	Rodzaj badania	Rodzaj metody ML	Cel badania	Wyniki	Uwagi
Wang Jing et. al.	2020	1305 os.	UCG	CNNs	Diagnostyka ubytku przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej z wykorzystaniem ML w badaniu UCG pacjentów pediatrycznych.	2-stopniowa klasyfikacja: (ACC): 95.4% 3-stopniowa klasyfikacja: (ACC): 92.3%	Algorytm analizował obrazy echokardiograficzne w badaniu TTE 2D.
Mori Hiroki et. al.	2020	1192 elektrokardiogramów; 728 os.	ECG	CNNs, LSTM	Diagnostyka ubytku przegrody międzyprzedsionkowej na podstawie analizy ECG przy użyciu ML	(AUC): 0.95 (ACC): 0.89 Sensitivity: 0.76 Specificity: 0.96 Precision: 0.88 F1-score: 0.81	W badaniu wykorzystano stosunkowo małą ilość obrazów ECG, a także analizowano elektrokardiogramy wyłącznie z ASD lub pacjentów zdrowych. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań.
Bohan Liu et. al.	2021	1807 echokardiogramów; 738 os.	UCG	Interceptionv3, CNNs AIEchoDx	Diagnostyka częstych chorób układu sercowo-naczyniowego takich jak HCM, DCM, AMI, ASD z jednoczesną wizualizacją obszaru uszkodzenia przy użyciu echokardiogramów	(AUC) dla diagnozy ASD: 99.50% (AUC) dla diagnozy DCM: 98.75% (AUC) dla diagnozy HCM: 99.57% (AUC) dla diagnozy AMI: 98.52% Wyniki dla AIEchoDx	Algorytm AIEchoDx osiągnął najwyższe wartości AUC.
Zhang Junjie et. al.	2019	bd.	PCG	k-NN, NBC, DT	Redukcja cech sygnału dźwiękowego serca z wykorzystaniem analizy głównych składowych fonokardiogramu, przy użyciu ML, celem klasyfikacji szumów serca i diagnostyki chorób układu sercowo-naczyniowego w tym CHD.	(ACC) dla k-NN: 90.4% (ACC) dla NBC: 85.3% (ACC) dla DT: 82.4%	Autorzy podkreślają, że uzyskane wyniki zależne są od specyfiki badanych grup i problemów związanych z klasyfikacją, a zatem wybór algorytmu k-NN nie zawsze wiąże się z uzyskaniem najwyższej dokładności.
Aziz Sumair et. al.	2020	280 fonokardiogramów; 280 os.	PCG	SVM	Wdrożenie systemu ML, dokonującego analizy fonokardiogramów, celem diagnozy ASD i VSD	(ACC): 95.24% Sensitivity: 92.86% Specificity: 96.83%	Klasyfikacja szumów serca może być utrudniona przez hałas pochodzący z otoczenia podczas przeprowadzania badania, co może fałszować prawdziwe informacje związane z klasą sygnału fonokardiogramu.
Gharehbaghi Arash et al.	2020	115 fonokardiogramów; 115 os.	PCG	CNNs, RNN, DT, MLP	Zbadanie skuteczności wykorzystania uczenia maszynowego w analizie fonografów, celem diagnostyki CHD	(ACC) dla DT: 92.5% Sensitivity dla DT: 92.86% ±3.9% Specificity dla DT: 96.83% ±5.7% (ACC) dla MLP: 91.7%	Model z wykorzystaniem DT wykazał się największą dokładnością.
Gómez-Quintana S. et. al	2021	265 fonokardiogramów; 265 os.	PCG	XGBoost	Wykorzystanie alternatywnych technik wczesnego wykrywania wrodzonych wad serca u noworodków z wykorzystaniem ML w badaniu PCG.	(AUC): 77% dla diagnostyki PDA (AUC): 78% dla diagnostyki innych CHD	Autorzy podają, że w przyszłości chcieliby zintegrować analizę charakterystycznych dźwięków serca z wynikami pulsoksymetrii, co może pozwolić na bardziej precyzyjną diagnozę.
Liu Jia et al.	2021	884 fonokardiogramów; 884 os.	PCG	CNNs, RCRnet	Opracowanie algorytmu ML, mającego za zadanie wspomaganie specjalistów we wczesnej diagnozie CHD z przeciekiem lewo-prawym, przy użyciu fonokardiografii.	Sensitivity dla RCRnet: 1.000 Specificity dla RCRnet: 0.997 Precision dla RCRnet: 0.997 (ACC) dla RCRnet: 0.994	Model z wykorzystaniem RCRnet okazał się największą trafnością.

Tabela 2. Wyniki przeglądu

Wang Jing et. al. zdając sobie sprawę, że CHD są główną przyczyną śmierci noworodków w Chinach, opracowali w 2020 roku algorytm ML do automatycznej analizy echokardiogramów TTE w badaniu 2D. Autorzy skupili się na badaniu pacjentów z rozpoznaniem ASD oraz VSD, jako najczęściej stwierdzanymi CHD w populacji chińskiej [24,25]. Badacze wykorzystali algorytmy klasyfikacji obrazów oraz regresji do automatycznego rozpoznawania wad serca na podstawie analizy pięciu echokardiogramów 2D poprzez sieć „end to end”. Zastosowali też metodę zwaną uczeniem wielozadaniowym (ang. multi-task learning MTL), która pozwoliła na jednoczesne rozpoznawanie kilku różnych wad serca. Ponadto, wykorzystali oni tzw. ang. sieci neuronowe z warstwami konwolucyjnymi (ang. convolutional neural networks CNNs), które pozwalają na automatyczne ekstrakowanie cech z obrazów. Autorzy pracy zaprezentowali wysoką trafność (ang. accuracy ACC) algorytmu, uzyskując dokładność na poziomie 95,4% prawidłowo zdiagnozowanych próbek negatywnych i pozytywnych (echokardiogramów z ASD lub VSD). W klasyfikacji 3-klasowej, gdzie uzyskany wynik przyporządkowany był do kategorii negatywnej, ASD lub VSD, algorytm osiągnął również wysoką trafność statystyczną na poziomie 92.3%. Wykorzystanie CNNs pozwoliło na znaczne poprawienie skuteczności automatycznej interpretacji echokardiogramów w porównaniu z tradycyjnymi metodami analizy obrazów. Wang Jing et. al. podkreślają, że model ma potencjał do zastosowania w praktyce klinicznej, szczególnie w szpitalach o niskim poziomie referencyjności, umożliwiając przeprowadzenie wstępnej diagnozy obrazu echokardiograficznego na standardowych widokach 2D, co pozwoli na kierowanie pozytywnych przypadków do szpitali specjalistycznych w celu wdrożenia skutecznej terapii [25].

Zespół Mori Hiroki et al. mając świadomość, do jak groźnych powikłań dla zdrowia pacjenta może dojść przy późnej diagnozie ASD, wiedząc tym samym, że wrodzona wada serca w postaci ubytku przegrody międzyprzedsionkowej znacząco zwiększa ryzyko śmierci w wieku średnim [7], opracowali w 2020 roku algorytm mający na celu poprawienie skuteczności wykrywania tej CHD, poprzez wykorzystanie modelu głębokiego nauczania (ang. deep-learning DL), czyli podkategorii nauczania maszynowego, w połączeniu z elektrokardiogramami. Zgodnie z aktualnymi danymi, większość przypadków ASD wykrywana jest przypadkowo [26], a według autorów, prawidłowa interpretacja elektrokardiogramu wciąż pozostaje sporym wyzwaniem dla lekarzy specjalistów. Badacze opracowali algorytm nauczania maszynowego, składający się z CNNs oraz długotrwałej pamięci krótkotrwałej (ang. long short-term memory LSTM), mający na celu analizę 12-odprowadzeniowych

elektrokardiogramów, na podstawie której stawiane było rozpoznanie ASD lub wykluczenie tej wady. Wyniki modelu DL porównano z diagnozami stawianymi przez kardiologów dziecięcych, którzy nie byli świadomi grupowania pacjentów, co potwierdziło wysoką wartość predykcijną zaproponowanych rozpoznań przez algorytm na poziomie 88%. Wykorzystany model DL wykazał także ACC i dokładność ocenioną parametrem F1-score, odpowiednio na poziomie 89% i 81%, podczas gdy specjaliści z dziedziny pediatrii uzyskali adekwatnie 58% oraz 58%. Autorzy podkreślają, że do ograniczeń badania należała stosunkowo mała ilość poddanych analizie kardiogramów, aby metodę DL wdrożyć do praktyki klinicznej. Zespół badaczy z Tokio zaznacza również, że jakość diagnostyczna zaproponowanego przez nich algorytmu DL ECG może być dalej udoskonalana, co w przyszłości może być wykorzystywane w rutynowej praktyce lekarza kardiologa, ograniczając jednocześnie wydatki związane z ochroną zdrowia ^[27].

Stały rozwój AI oraz metod uczenia maszynowego w wielu dziedzinach medycyny pozwala na diagnostykę z wykorzystaniem algorytmów między innymi schorzeń siatkówki, guzów ośrodkowego układu nerwowego czy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, nowotworów skóry i piersi ^[28–32]. W dzisiejszych czasach pojawia się również wiele przesłanek, mówiących o tym, że sztuczna inteligencja może pomóc w szkoleniu przyszłych specjalistów z zakresu kardiologii, rozpoznając jednocześnie najbardziej powszechne choroby układu sercowo-naczyniowego, co postanowi zbadać Bohan Liu et. al. W 2021 roku badacze opracowali algorytm ramy koniec do końca (ang. end-to-end framework) uczenia maszynowego, polegający na nauce modelu wszystkich etapów od fazy wejściowej do wyniku końcowego jednocześnie, a nie sekwencyjnie, celem rozpoznawania kardiomiopatii rozstrzeniowej (ang. dilated cardiomyopathy DCM) oraz przerostowej (ang. hypertropic cardiomyopathy HCM), ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego (ang. acute myocardial infarction AMI) oraz ASD, z jednoczesną wizualizacją obszaru uszkodzenia. Autorzy wykorzystali Inceptionv3, czyli CNSs wspomagającą wykrywanie obrazów i obiektów, żeby dokonać analizy wyników i klasyfikacji pacjentów na podstawie echokardiogramów uzyskanych w badaniu M-mode, do odpowiednich klas DCM, HCM, AMI, ASD i chorych nieobciążonych. Opracowany przez nich algorytm, nazwany jako sieć diagnozy echokardiograficznej AI (ang. artificial intelligence echocardiogram diagnosis network AIEchoDx), po walidacji, opracowana sieć głębokiego nauczania różnicuje wyżej opisane rozpoznania, osiągając porównywalne wyniki względem specjalistów kardiologii, porównując pole pod wykresem (ang. area under the

curve AUC), w tym również dla ubytku przegrody międzyprzedsionkowej wynosząc odpowiednio 99.50%, a w przypadku człowieka 99.26%. Zespół badaczy podkreśla, że opracowany system AIEchoDx zaimplementowany do echokardiografu, może stanowić narzędzie służące do nauki specjalistów z dziedziny kardiologii, a także być wspomagającym narzędziem w pracy lekarzy pierwszego kontaktu, bez doświadczenia w diagnostyce UCG, celem postawienia wstępnego rozpoznania i skierowania pacjenta do ośrodka specjalistycznego^[33].

PCG to stale rozwijająca się metoda analizy szmerów serca, a twórcy stetoskopów elektronicznych, ciągle prześcigają się, tworząc coraz to bardziej zaawansowane systemy implementowane do ich urządzeń, aby były pomocne w praktyce lekarza kardiologa. Problemem wciąż pozostaje analiza składowych fonokardiogramów, celem opisu optymalnego wymiaru cech dźwięku serca w różnych jednostkach chorobowych układu sercowo-naczyniowego. W 2019 roku Zhang Junjie et al. przygotowali algorytm, którego zadaniem była redukcja cech sygnału dźwiękowego serca z wykorzystaniem analizy głównych składowych fonokardiogramu. Przeprowadzone przez nich badanie jest istotne, ponieważ efektywna redukcji wymiarowości danych fonokardiograficznych, może prowadzić do poprawy jakości klasyfikacji chorób serca, w tym CHD. Autorzy wykorzystali trzy algorytmy klasyfikatorów, k-najbliższych sąsiadów (ang. k. nearest neighbours k-NN), służący do prognozowania wartości zmiennych losowych, naiwny klasyfikator Bayesa (ang. naive Bayes classifier NBC), oparty na założeniu o wzajemnej niezależności badanych predyktorów, a także drzewo decyzyjne (ang. decision tree DT), wykorzystywane w ML do pozyskiwania wiedzy na podstawie przykładów. Algorytmy porównano na trzech grupach pacjentów z różnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, a system uzyskał najlepsze wyniki z wykorzystaniem k-NN z dokładnością 90,4%, w porównaniu do 82.4% i 85.3% odpowiednio dla NBC i DT. Autorzy podkreślają, że uzyskane wyniki zależne są od specyfiki badanych grup i problemów związanych z klasyfikacją, a zatem wybór algorytmu k-NN nie zawsze wiąże się z uzyskaniem najwyższej dokładności. Zauważono również, że wyniki uzyskane przez opracowany algorytm były lepsze, niż standardowe podejście bez redukcji wymiarowości danych. W przyszłości może on stanowić użyteczne narzędzie w diagnostyce chorób serca, a w tym CHD, jednak konieczne jest dalsze testowanie bardziej złożonych algorytmów w połączeniu z PCG. Badacze przypuszczają, że opracowany system będzie mógł być wykorzystywany w innych dziedzinach medycznych wykorzystujących

sygnały biomedyczne, takie jak ECG, co znacząco przyspieszy proces diagnostyczny między innymi wrodzonych wad serca [34].

Osluchiwanie szmerów sercowych lub analiza fonokardiogramów, to przykłady skutecznych i nieinwazyjnych badań, które mogą pomóc praktykom w stawianiu trafnej diagnozy. Biorąc pod uwagę ograniczenia narządu słuchu, a także fakt, że obraz fonokardiogramu często nie jest stały, wykorzystanie tej metody wymaga profesjonalnego wyszkolenia specjalistów [35,36]. Aziz Sumair et al. w 2020 roku wysnuli przypuszczenie, że wdrożenie, systemu uczenia maszynowego, który będzie dokonywał analizy fonokardiogramów, może pomóc specjalistom z dziedziny kardiologii w stawianiu trafnych rozpoznań ASD i VSD. Autorzy przygotowali algorytm, którego zadaniem była ekstrakcja cech cepstralnych oraz czasowych z sygnału PCG, a następnie z wykorzystaniem klasyfikatora w postaci maszyny wektorów nośnych (ang. super vector machine SVM), uzyskane cechy zostały połączone, celem uzyskania wyższej jakości klasyfikacji. Po 10-krotnej walidacji krzyżowej, wyniki badań jasno wykazały wysoką skuteczność zastosowanego algorytmu ML, w porównaniu z innymi, klasycznymi podejściami z wykorzystaniem szybkiej transformacji Fouriera (ang. Fast Fourier Transform FFT) czy matematycznej kompresji falkowej (ang. Wavelet Transform). Badacze podkreślają, że kluczowe było połączenie wyekstrahowanych cech częstotliwościowych, czyli współczynników cepstralnych częstotliwości Mel (ang. Mel-frequency cepstral coefficients MFCCs), a także wyodrębnionych cechy czasowych, w postaci lokalnych wzorców tekstury 1D (ang. 1D Local Ternary Patterns 1D-LTPs), często wykorzystywanych w metodach obrazowania komputerowego. Tak przygotowany system, osiągnął średnią dokładność diagnozy wynoszącą 95,24% podczas klasyfikacji pacjentów na tych z ASD, VSD oraz bez wrodzonej wady serca. Zespół zaznacza, że klasyfikacja szumów serca może być utrudniona przez hałas pochodzący z otoczenia podczas przeprowadzane badania, co może fałszować prawdziwe informacje związane z klasą sygnału fonokardiogramu, jednak dalsze udoskonalanie algorytmu, które będą powodować redukcję i fuzję cech fonokardiogramu, może w przyszłości okazać się pomocne w pracy specjalistów. Zastosowany system zdecydowanie ma potencjał, aby przyspieszyć diagnozowanie CHD, a jego implementacja można poprawić dostępność do opieki medycznej na wyższym poziomie, szczególnie w regionach ubogich, w których brakuje lekarzy kardiologów [35].

Gharehbaghi Arash et al. w 2020 roku przeprowadzili badanie, którego celem było zbadanie skuteczności wykorzystania uczenia maszynowego w analizie fonografów, celem diagnostyki CHD. Zdając sobie sprawę,

do jak poważnych czy nawet śmiertelnych skutków prowadzić może późne rozpoznanie ubytków w przegrodzie międzykomorowej, podjęli się opracowania algorytmu, specjalnie wytrenowanego do wykrywania ASD i VSD w porównaniu z innymi wrodzonymi wadami serca, co może ułatwić i zwiększyć powszechność technik diagnostycznych. Autorzy tworząc algorytm, wykorzystali modele CNNs oraz rekurencyjnych sieci neuronowych (ang. recurrent neural networks RNN) do przetworzenia sygnału fonokardiograficznego. Po ekstrakcji cech z fonokardiogramów, wykorzystano klasyfikator oparty na algorytmie DT oraz perceptronu wielowarstwowego (ang. Multilayer Perceptron MLP), czyli sieci składającej się z jednej warstwy wejściowej, ukrytych warstw, a także warstwy wyjściowej, uczonej metodą propagacji wstecznej. Po walidacji obu modeli, wyniki badania wykazały jasno, że algorytm wykorzystujący drzewa decyzyjne osiągnął dokładność klasyfikacji wynoszącą 92,5%, podczas gdy MLP 91,7%. Przedstawione dane jasno sugerują, że metody oparte na sieciach neuronowych analizujących sygnały fonokardiograficzne, mogą być skutecznym sposobem w diagnostyce VSD oraz ASD, co w przyszłości może stanowić narzędzie w rękach specjalistów w przypadku niepewnych diagnoz, dzięki czemu wczesne wykrycie groźnych CHD będzie łatwiejsze ^[37].

Z racji ograniczonej dostępności do badania echokardiograficznego, stanowiącego standard w diagnostyce CHD u pacjentów neonatologicznych i pediatrycznych ^[34], specjaliści zmuszeni są do stosowania alternatywnych technik wczesnego wykrywania wrodzonych wad serca, a jak pokazują przeprowadzane badania, badanie przedmiotowe, a przede wszystkim osłuchiwanie, często bywa subiektywne, przez co łatwo wypaczyć prawidłowe rozpoznanie ^[38]. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom, w 2021 roku, zespół Gómez-Quintana S. et. al. podjął się opracowania algorytmu, którego zadaniem byłoby diagnozowanie PDA lub innych wrodzonych wad serca. Autorzy przygotowali system z klasyfikatorem, którego podstawą było drzewo decyzyjne, szacujące prawdopodobieństwo diagnozy PDA lub jakiegokolwiek innej CHD u pacjentów neonatologicznych, na podstawie charakterystycznych cech dźwięków serca noworodka, rejestrowanych w postaci fonokardiogramu. Opracowany algorytm łączył również przetworzone sygnały dźwiękowe z różnych punktów osłuchowych, a także z kilku kolejnych cykli osłuchiwania, celem uzyskania jak najbardziej wiarygodnej analizy. Wykorzystano algorytm ekstremalnego wzmocnienia gradientu (ang. extreme gradient boost XGBoost), czyli implementacja standardowych drzew decyzyjnych, która poza standardowym tworzeniem klasyfikatorów z prostych systemów

uczających, pozwala na rozwiązywanie problemów związanych z regresją i ich klasyfikację z zastosowaniem zestawu drzew decyzyjnych, okazał się skuteczny. System po walidacji, osiągnął AUC 77% dla diagnostyki PDA oraz 78% w przypadku innych wrodzonych wad serca, a porównując wyniki neonatologów, dokładność w ocenie tej samej grupy pacjentów była podobna. Algorytm przygotowany przez zespół badaczy z Irlandii i Ukrainy, jest pierwszym systemem, potwierdzającym skuteczność wykorzystania ML w analizie fonokardiogramów i identyfikacji PDA oraz CHD. Autorzy podają, że w przyszłości chcieliby zintegrować analizę charakterystycznych dźwięków serca z wynikami pulsoksymetrii, co może pozwolić na bardziej precyzyjną diagnozę. Uzyskane wyniki potwierdzają, że wykorzystanie metod uczenia maszynowego może pomóc specjalistom w diagnostyce wad wrodzonych, szczególnie przy braku dostępu do profesjonalnej aparatury echokardiograficznej [39].

Szybka i skuteczna diagnoza CHD, stanowi podstawę do wdrożenia wczesnego leczenia pacjentów pediatrycznych. Osluchiwanie serca i fonokardiografia to metody mniej inwazyjne w porównaniu z innymi metodami diagnostycznymi, a ich wykorzystanie wiąże się z mniejszymi kosztami, co czyni to podejście bardziej dostępnym dla dzieci. W związku z tym, Liu Jia et al. w 2021 roku, postanowili wykorzystać DL, aby opracować nowy algorytm do diagnozowania i identyfikacji wrodzonych wad serca z przeciekiem lewo-prawym, czyli ASD, VSD oraz PDA, u pacjentów pediatrycznych na podstawie analizy dźwięków i szmerów serca, co mogłoby pomóc w szybszym rozpoznaniu CHD. Zespół stworzył modele przesiewowe oparte na głębokim uczeniu, w postaci CNNs oraz sieci neuronowych opartych na konwolucji resztowej (ang. residual convolution recurrent neural network RCRnet), które bardzo efektywnie uczą się przetwarzania obrazu, a w tym przypadku fonokardiogramów. Model RCRnet okazał się najbardziej odpowiedni, dla każdego typu CHD z przeciekiem lewo-prawym, uzyskując tym samym lepsze wyniki niż doświadczeni kardiolodzy, z dokładnością od 95,6%, co oznacza, że system może być pomocy w stawianiu rozpoznań wrodzonych wad serca i poprawić tym samym skuteczność diagnostyczną klinicystów. System wsparcia oparty na DL, ma potencjał jako narzędzie ułatwiające diagnozowanie CHD u pacjentów pediatrycznych i w przyszłości może pomóc w podejmowaniu decyzji terapeutycznych [40].

7. Podsumowanie

Uczenie maszynowe może znaleźć zastosowanie w diagnostyce wrodzonych wad serca, ponieważ pozwala na szybsze i bardziej precyzyjne analizowanie obrazów medycznych oraz pomaga w podejmowaniu decyzji diagnostycznych. Algorytmy uczenia maszynowego są w stanie dokładnie analizować dane medyczne, w tym np. obrazy echokardiograficzne, fonokardiograficzne czy elektrokardiograficzne, a następnie przewidywać czy dana osoba może posiadać wrodzoną wadę serca. Dzięki temu lekarze mogą szybciej postawić diagnozę i wdrożyć odpowiednie leczenie, co znacznie wpływa na skuteczność terapii i poprawę stanu zdrowia pacjentów. Ponadto, wykorzystanie uczenia maszynowego pozwala na optymalizację procesu diagnostycznego, co z kolei może przyspieszyć czas oczekiwania na diagnozę oraz zmniejszyć ryzyko błędu diagnostycznego.

Stosowanie uczenia maszynowego w diagnostyce chorób niesie ze sobą wiele korzyści, ale również wiąże się z pewnymi wyzwaniami. Przede wszystkim, należy mieć na uwadze, że algorytmy uczą się na podstawie danych, które im przekazujemy. Jeśli dane te są niewłaściwe, np. zawierają błędy lub niepełne informacje, to skuteczność algorytmów diagnostycznych również będzie niewystarczająca. Ponadto, kluczowe jest dbanie o jakość i reprezentatywność zbiorów danych, ponieważ mogą one wpłynąć na trafność i wiarygodność wyników. Innym istotnym aspektem jest konieczność ciągłego monitorowania i doskonalenia algorytmów, aby zapewnić ich niezawodność i skuteczność w zmiennych warunkach klinicznych. Wreszcie, ważne jest zachowanie odpowiednich standardów etycznych i prywatności pacjenta, aby zapobiec naruszaniu prywatności i bezpieczeństwa danych medycznych. Wnioski te są szczególnie ważne w przypadku chorób, które wymagają dokładnej diagnozy i szybkiego działania, takich jak wrodzone wady serca.

Najnowsze badania koncentrują się na wykorzystaniu metod uczenia maszynowego w identyfikacji i klasyfikacji wyników badań echokardiograficznych, elektrokardiograficznych, czy stale rozwijających się technik fonokardiograficznych. Stale rosnąca ilość publikacji poświęcona diagnostyce wrodzonych wad serca, a w tym ubytków przegrodowych i przetrwałego przewodu tętniczego, z wykorzystaniem uczenia maszynowego oraz ewidentne stosowanie coraz bardziej zaawansowanych algorytmów i systemów dowodzi, że dalszy rozwój sztucznej inteligencji może doprowadzić do doskonalenia innych metod diagnostycznych, które znacząco usprawnią diagnostykę oraz odciążą system ochrony zdrowia.

Referencje

- [1] Murni IK, Wirawan MT, Patmasari L, et al. Delayed diagnosis in children with congenital heart disease: a mixed-method study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):191. doi:10.1186/s12887-021-02667-3.
- [2] Berner ES, Graber ML. Overconfidence as a Cause of Diagnostic Error in Medicine. *Am J Med.* 2008;121(5):S2-S23. doi:10.1016/j.amjmed.2008.01.001.
- [3] Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-1900. doi:10.1016/S0735-1097(02)01886-7.
- [4] Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The Challenge of Congenital Heart Disease Worldwide: Epidemiologic and Demographic Facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2010;13(1):26-34. doi:10.1053/j.pcsu.2010.02.005.
- [5] Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *The Lancet.* 2010;375(9715):649-656. doi:10.1016/S0140-6736(09)61922-X.
- [6] Bjornard K, Riehle-Colarusso T, Gilboa SM, Correa A. Patterns in the prevalence of congenital heart defects, metropolitan Atlanta, 1978 to 2005. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013;97(2):87-94. doi:10.1002/bdra.23111.
- [7] Martin SS, Shapiro EP, Mukherjee M. Atrial Septal Defects – Clinical Manifestations, Echo Assessment, and Intervention. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8s1:CMC.S15715. doi:10.4137/CMC.S15715.
- [8] Menillo AM, Lee LS, Pearson-Shaver AL. *Atrial Septal Defect.* Stat Pearls Publishing LLC; 2022.
- [9] Adapted from Janiec I, Kucinska B, Werner B. Drożny otwór owalny i ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu wtórnego – znaczenie i postępowanie u dzieci. In: *Nowa Pediatria.* Borgis; 2016:20-25. <https://www.czytelniamedyczna.pl/5484,drozny-otwor-owalny-i-ubytek-przegrody-miedzyprzedsionkowej-typu-wtornego-znacz.html> Accessed: 14/3/2023.

- [10] Dakkak W, Oliver TI. Ventricular Septal Defect. StatPearls Publishing LLC; 2022.
- [11] Gillam-Krakauer M, Mahajan K. Patent Ductus Arteriosus. StatPearls Publishing LLC; 2022.
- [12] Adapted from Tripathi R. Ventricular Septal Defect: Echocardiography Evaluation. *Journal of The Indian Academy of Echocardiography & Cardiovascular Imaging*. 2020;4(3):260. doi:10.4103/jiae.jiae_42_20 <https://jiaecho.org/article.asp?issn=2543-1463;year=2020;volume=4;issue=3;spage=260;epage=266;aulast=Tripathi;type=3> Accessed: 14/3/2023.
- [13] de Freitas Martins F, Ibarra Rios D, F. Resende MH, et al. Relationship of Patent Ductus Arteriosus Size to Echocardiographic Markers of Shunt Volume. *J Pediatr*. 2018;202:50-55.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2018.06.045.
- [14] Adapted from Patent ductus arteriosus PDA. <https://pediatricheartspecialists.com/heart-education/15-congenital-heart-defects/172-patent-ductus-arteriosus> Accessed: 14/3/2023.
- [15] European Society of Cardiology. Wytuczne ESC 2020 dotyczące leczenia osób dorosłych z wrodzonymi wadami serca . Published online 2020.
- [16] Rehman R, Yelamanchili VS, Makaryus AN. Cardiac Imaging. StatPearls Publishing LLC; 2022.
- [17] Adapted from Brozek P. Miejsca umiejscowienia elektrod na kończynach wraz z miejscami powstawania różnicy napięć pomiędzy elektrodami. *Elektrokardiografia (EKG)*. Published online 2017. https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/152094,elektrokardiografia-ekg Accessed: 14/3/2023.
- [18] Adapted from Brozek P. Krzywa zapisu EKG . *Elektrokardiografia (EKG)*. Published online 2017. https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/152094,elektrokardiografia-ekg Accessed: 14/3/2023
- [19] Omerovic S, Jain A. Echocardiogram. StatPearls Publishing LLC; 2022.
- [20] Singh S, Goyal A. The origin of echocardiography: a tribute to Inge Edler. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(4):431-438.

- [21] Goodman G. Cardiovascular Techniques and Technology. In: *Clinical Engineering Handbook*. Elsevier; 2004:417-420. doi:10.1016/B978-012226570-9/50103-4.
- [22] Vermarien H. Phonocardiography. In: *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. John Wiley & Sons, Inc.; 2006. doi:10.1002/0471732877.emd203.
- [23] Adapted from Phonocardiogram. <https://en.wikipedia.org/wiki/Phonocardiogram> Accessed: 14/3/2023.
- [24] Wang J, Liu X, Wang F, et al. Automated interpretation of congenital heart disease from multi-view echocardiograms. *Med Image Anal.* 2021;69:101942. doi:10.1016/j.media.2020.101942.
- [25] Yang X yong, Li X feng, Lü X dong, Liu Y long. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(10):1128-1132.
- [26] Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Roncon L, Cardaioli P, Giordan M, Cominato S. Intracardiac echocardiography-guided atrial septal defect transcatheter closure of a very old surgical residual shunt. *Minerva Cardioangiol.* 2008;56(1):171-175.
- [27] Mori H, Inai K, Sugiyama H, Muragaki Y. Diagnosing Atrial Septal Defect from Electrocardiogram with Deep Learning. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(6):1379-1387. doi:10.1007/s00246-021-02622-0.
- [28] De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med.* 2018;24(9):1342-1350. doi:10.1038/s41591-018-0107-6.
- [29] Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, et al. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. *Cell.* 2018;172(5):1122-1131.e9. doi:10.1016/j.cell.2018.02.010.
- [30] Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018;555(7697):469-474. doi:10.1038/nature26000.
- [31] Nielsen A, Hansen MB, Tietze A, Mouridsen K. Prediction of Tissue Outcome and Assessment of Treatment Effect in Acute Ischemic Stroke Using Deep Learning. *Pediatr Cardiol.* 2018;49(6):1394-1401. doi:10.1161/STROKEAHA.117.019740.

- [32] Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *JAMA*. 2017;318(22):2199. doi:10.1001/jama.2017.14585.
- [33] Liu B, Chang H, Yang D, et al. A deep learning framework assisted echocardiography with diagnosis, lesion localization, phenogrouping heterogeneous disease, and anomaly detection. *Sci Rep*. 2023;13(1):3. doi:10.1038/s41598-022-27211-w.
- [34] 张俊杰. Principal Component Analysis-Based Heart Sound Features Reduction Research. *Journal of Image and Signal Processing*. 2018;07(04):213-219. doi:10.12677/JISP.2018.74024.
- [35] Aziz S, Khan MU, Alhaisoni M, Akram T, Altaf M. Phonocardiogram Signal Processing for Automatic Diagnosis of Congenital Heart Disorders through Fusion of Temporal and Cepstral Features. *Sensors*. 2020;20(13):3790. doi:10.3390/s20133790.
- [36] Reed TR, Reed NE, Fritzon P. Heart sound analysis for symptom detection and computer-aided diagnosis. *Simul Model Pract Theory*. 2004;12(2):129-146. doi:10.1016/j.simpat.2003.11.005.
- [37] Gharehbaghi A, Sepehri AA, Babic A. Distinguishing Septal Heart Defects from the Valvular Regurgitation Using Intelligent Phonocardiography. *Stud Health Technol Inform*. 2020;270:178-182. doi:10.3233/SHTI200146.
- [38] Bakker MK, Bergman JEH, Krikov S, et al. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(7):e028139. doi:10.1136/bmjopen-2018-028139.
- [39] Gómez-Quintana S, Schwarz CE, Shelevytsky I, et al. A Framework for AI-Assisted Detection of Patent Ductus Arteriosus from Neonatal Phonocardiogram. *Healthcare*. 2021;9(2):169. doi:10.3390/healthcare9020169.
- [40] Liu J, Wang H, Yang Z, Quan J, Liu L, Tian J. Deep learning-based computer-aided heart sound analysis in children with left-to-right shunt congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2022;348:58-64. doi:10.1016/j.ijcard.2021.12.012.

TOCILIZUMAB JAKO ALTERNATYWNA METODA LECZENIA PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANĄ ORBITOPATIĄ TARCZYCOWĄ

Iga Kwas¹, Kacper Kuzan¹, Zuzanna Złotnicka¹,
Justyna Zientek¹, Matylda Kujawińska¹, Grażyna Waśka²

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

Abstrakt: Orbitopatia tarczycowa (OT, GO - Graves Orbitopathy, TED - Thyroid Eye Disease) jest autoimmunologicznym schorzeniem, które dotyka oczu i jest obserwowana w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. W ciężkich przypadkach, TED może prowadzić do utraty wzroku. Leczenie TED jest skomplikowane i niejednokrotnie często nieefektywne, w przypadku występowania stadiów zaawansowanych. W tym rozdziale, przytoczyliśmy kilka metod dotychczas stosowanych w leczeniu TED, ich wpływu wobec poprawy stanów pacjentów, a także skutków ubocznych. Celem jednak było skupienie się na alternatywnej metodzie leczenia tocilizumabem (przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny podklasy G1 skierowanym przeciwko receptorowi interleukiny 6, której obok innych interleukin przypisuje się ważne znaczenie w rozwoju stanu zapalnego w przebiegu TED) wśród osób, u których inne metody zawiodły. Do wykonania prezentacji przypadków klinicznych, wykorzystaliśmy badania pochodzące głównie z zagranicy, ze względu na to, że w Polsce leczenie TED, a szczególnie zaawansowanego i opornego TED – tocilizumabem, jest nierozpowszechnioną metodą. Obserwacje naukowców oraz lekarzy, wypływające z przytoczonych przykładów (również dot. pacjentów pediatrycznych), sugerują, że u wszystkich pacjentów zaobserwowano poprawę stanu klinicznego, w tym zmniejszenie objawów zapalnych, oraz poprawę jakości życia (stanu psychicznego pacjentów), z zaznaczeniem, że efekt ten utrzymywał się również po zakończeniu leczenia. Wnioski wskazują na to, że tocilizumab może być skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ciężką i oporną na leczenie TED. Ostatecznie, tocilizumab może być korzystniejszy niż tradycyjne metody leczenia ze względu na szybsze działanie, lepszą tolerancję i brak poważnych działań niepożądanych. Jednak, dalsze badania są potrzebne, aby ocenić długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w leczeniu TED, również zważywszy na to, że przypadki klinicznych zastosowań są jak do tej pory - nieliczne.

Słowa kluczowe: orbitopatia tarczycowa, tocilizumab, interleukina-6

Abstract: Thyroid eye disease (TED), also known as Graves' orbitopathy (GO), is an autoimmune disorder that affects the eyes and is often seen in the course of Graves' disease. In severe cases, TED can lead to vision loss. Treatment of TED is complex and often ineffective in advanced stages. In this chapter, we have presented several methods that have been used in the treatment of TED, their impact on improving patient conditions, as well as their side effects. However, our focus was on an alternative treatment method using tocilizumab (a monoclonal antibody of the G1 subclass of immunoglobulin directed against the interleukin 6 receptor, which is considered important in the development of inflammation in TED) among patients for whom other methods have failed. To present clinical cases, we have used studies mainly from abroad, as treatment of TED in Poland, especially with tocilizumab for advanced and refractory cases, is an uncommon method. Observations from scientists and doctors, based on the examples cited (including pediatric patients), suggest that all patients showed improvement in their clinical condition, including reduction in inflammatory symptoms and improved quality of life (mental state of patients), with the effect persisting even after the end of treatment. The findings indicate that tocilizumab may be an effective therapeutic option for patients with severe and refractory TED. Ultimately, tocilizumab may be more advantageous than traditional treatment methods due to its faster action, better tolerance, and lack of serious side effects. However, further research is needed to evaluate the long-term efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of TED, especially given the small number of clinical cases thus far.

Key words: thyroid eye disease, tocilizumab, interleukin-6

1. Orbitopatia tarczycowa

1.1. Patogeneza

Podłoże orbitopatii tarczycowej (GO-Grave's Orbitopathy/TED – Thyroid Eye Disease) stanowią procesy autoimmunologiczne wywołujące zapalenie tkanek miękkich oczodołu (mięśni oraz otaczających je – tkanki łącznej, tłuszczowej), prowadzące do manifestacji szeregu patofizjologicznych objawów ocznych, a niejednokrotnie także – okresowej lub nieodwracalnej dysfunkcji wzroku ^[1,2]. U podłoża patogenezy, szczególną rolę należy przypisać interleukinie 6 (IL-6), która ulega ekspresji w tkance tłuszczowej, makrofagach oraz fibroblastach, przyczyniając się do powstawania zwłóknień, które mogą przyczynić się do zwiększenia objętości mięśni (najczęściej mięśnia prostego dolnego oraz przyśrodkowego oka) nawet 4-krotnie ^[1,2]. Niewątpliwie należy zwrócić uwagę na stymulujący udział IL-6 we wzroście komórek śródbłonna, znaczący udział w reakcji ostrej fazy oraz końcowe różnicowanie limfocytów B w kierunku komórek uwalniających immunoglobuliny różnych klas.

1.2. Epidemiologia i klasyfikacje

Orbitopatia tarczycowa może być jednym z objawów choroby Gravesa-
Basedowa, jednak istotnym podkreślić fakt, że występuje u ok. 30% pacjen-
tów z ChGB [3], ale może też ujawnić się u osób bez nadczynności tarczycy
lub nawet z jej niedoczynnością, jako skutek autoimmunizacyjnego zapalenia
tarczycy (choroba Hashimoto) występując jako izolowany TED [4]. U 5-10%
pacjentów z ChGB wymaga leczenia przeciwzapalnego [1]. Ważność odgrywa
w tym przypadku prawidłowa ocena aktywności i zaawansowania orbitopa-
tii tarczycowej, która może przebiegać od postaci łagodnej, poprzez umiar-
kowaną i ciężką, a skończywszy na TED związanym z ryzykiem utraty wzro-
ku. Należy podkreślić też fakt, że u osób uzależnionych od nikotyny, objawy
chorobowe są bardziej nasilone. Różnicowanie TED jest zalecane w oparciu
o Klasyfikację GO (wg EUGOGO 2008), która wyróżnia następujące postacie [1]:

1. GO z zagrożeniem utraty wzroku – w której występuje neuropatia
nerwu wzrokowego czy też uszkodzenie rogówki,
2. GO ciężka lub umiarkowana - występuje >1 z następujących objawów:
 - a) retrakcja powiek >2 mm
 - b) umiarkowane lub zaawansowane zajęcie tkanek miękkich oczodołu
 - c) wytrzeszcz >3 mm ponad normę
 - d) stałe lub okresowe podwójne widzenie,
3. GO łagodna - występuje >1 z następujących objawów:
 - a) niewielka retrakcja powiek <2 mm
 - b) niewielkie zajęcie tkanek miękkich oczodołu
 - c) wytrzeszcz <3 mm ponad normę
 - d) przemijające podwójne widzenie, zmiany rogówkowe ustępujące
pod wpływem środków nawilżających.

Ponadto, wyróżnia się - ocenę aktywności choroby (wg EUGOGO
2008) na podstawie występowania klasycznych cech zapalenia: liczba punk-
tów w skali Clinical Activity Score (CAS) odpowiada sumie stwierdzonych
objawów (objaw obecny - 1 pkt; objaw nieobecny - 0 pkt) [1]:

1. samoistny ból zagałkowy
2. ból przy spojrzeniu w górę lub w dół
3. zaczerwienienie powiek
4. zaczerwienienie spojówek
5. obrzęk powiek
6. zapalenie mięska łzowego i/lub fałdu półksiężycowatego spojówki
7. obrzęk spojówek.

Na aktywną GO wskazuje wartość CAS >3/7. Upřednio stosowana skala CAS (wg Mouritsa i wsp.) obejmowała dodatkowo 3 punkty; chorobę uznawano za aktywną, jeśli wskaźnik CAS wynosił >4/10 [1].

Wyróżniamy też klasyfikację NO SPECS, która została opublikowana w 1969r. przez Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne, następnie zmodyfikowane przez Wernera w 1977 r. [5]

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania orbitopatii Gravesa wg Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (NO SPECS) [43]

Klasa	Nazwa angielska	Opisy objawów
0	No signs or symptoms	bez objawów orbitopatii
1	Only signs, no symptoms	bez dolegliwości, jedynie objawy przedmiotowe ograniczone do retrakcji górnej powieki, nienadążania ruchu powieki za ruchem gałki ocznej i nadmiernego rozszerzenia szpar powiekowych sprawiającego wrażenie nadmiernego wpatrywania się
2	Soft-tissue involvement	zajęcie tkanek miękkich (dolegliwości i objawy przedmiotowe): światłowstręt, łzawienie, pieczenie i ból pozagałkowy, nastrzyk, obrzęk powiek i spojówek, stan zapalny mięśnia łzowego
3	Proptosis	wytrzeszcz
4	Extraocular muscle involvement	zajęcie mięśni zewnątrzgałkowych: dwojenie, upośledzenie ruchomości gałek ocznych, zez
5	Corneal involvement	zajęcie rogówki: ubytki nabłonka, owrzodzenia, zmętnienie, martwica, perforacja; objawy: ból, pogorszenie ostrości wzroku
6	Sight loss due to optic nerve involvement	neuropatia nerwu wzrokowego, upośledzenie widzenia barw („szarzenie”, „płowienie” obrazu), pogorszenie ostrości wzroku, ubytki pola widzenia, ślepotą; zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego w badaniu dna oczu

2. Wybrane metody leczenia orbitopatii tarczycowej

2.1. Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy (GKS), stosowane u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią TED odgrywają wciąż kluczową rolę w terapii (od kiedy zostały wprowadzone jako standardowa procedura w latach 1950-1960) [6,7]. Dożylnie lub doustnie podawanie wysokich ich dawek, może powodować blokowanie nadmiernej recyrkulacji (krążeniu) limfocytów oraz zwalczanie procesu zapalnego. Leczenie obejmuje podawanie metyloprednizolonu, prednizolonu,

dexametazonu lub hydrokortyzonu, z tym że leczenie metyloprednizolonem wykazuje do tej pory największą skuteczność [8]. Mechanizm ich działania w głównej mierze przypisany jest inhibicji dejodynazy typu 2, uczestniczącej w przekształcaniu hormonu T4 do T3, chroniąc tym samym przed tyreotoksykozą – nadmiarem hormonów tarczycy [9]. W 50-80% przypadków GKS wykazują efektywność w szybkim zmniejszeniu stanu zapalnego oczu [10]. Problematiczne jest natomiast to, że część (do 20%) pacjentów nie reaguje na stosowanie GKS [10]. Ponadto, wykazano, że dożylnie podawanie GKS w stosunku do doustnego, jest o wiele bardziej korzystne w redukcji liczby punktów w CAS (Clinical Activity Score), czyli w skali, dzięki której możliwe jest zsumowanie występujących objawów [11]. Na aktywną GO wskazują CAS>3/7. W przeprowadzonej przez Stiebel-Kalish et al. metaanalizie 33 randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (RCT), obejmującej 1367 pacjentów, porównano skuteczność dostępnych metod leczenia GO, przy czym 206 pacjentów została objęta leczeniu GKS terapią i.v. lub p.o. [11]. Badanie wykazało przeważającą skuteczność terapii i.v.. Terapię i.v. charakteryzuje się mniejszymi skutkami ubocznymi niż terapia p.o., w przypadku której u pacjentów wystąpiły: przyrost masy ciała (26%), nadciśnienie (8%) oraz cechy zespołu Cushinga (7%) [11]. Nie oznacza to jednak, że terapia i.v. jest pozbawiona wystąpienia działań niepożądanych – u pacjentów w ciągu doby od podania GKS i.v. zaobserwowano tzw. flushing – zaczerwienienie skóry (20%), przejściowe niestrawności (15%), palpacje (8%) oraz kilka zaburzeń czynności metabolicznej (3-4%) [11]. Często spotykanym niepożądanym skutkiem było również wystąpienie u pacjentów przejawów bezsenności w noc po podaniu GKS i.v.. Istnieją także udokumentowane przypadki silnie hepatotoksycznego działania dużych dawek GKS wśród pacjentów przyjmujących metyloprednizolon, w dawce tygodniowej >8 g lub dawce dziennej >589 mg [12].

W Polsce zalecanym dawkowaniem metyloprednizolem w postaci tzw. terapii pulsowej jest stosowanie 1 g co tydzień lub 0,5 g 2x/tydz. przez 1-4 tyg., a następnie 0,25-0,5 g/tydz. – do 8-12 tyg., w celu osiągnięcia dawki kumulatywnej 4,5-8 g [1]. Jeśli chodzi o prednizon (nieaktywną formę prednizolonu), nierekomendowany w stosowaniu z powodu wyżej wymienionych przyczyn, jest to 1mg/kg/d przez 6-8 tyg., a następnie dawce stopniowo zmniejszanej przez okres 3 miesięcy [1]. W każdym przypadku ważna jest dokładna ocena stopnia zaawansowania TED. W razie braku poprawy wynikającej ze stosowania GKS, rozważane są alternatywne metody leczenia.

2.2. Napromieniowanie oczodołów

Jest to metoda leczenia drugiego rzutu stosowana raczej w umiarkowanej/ciężkiej postaci TED. Podstawę jego działania stanowi wpływ promieniowania na limfocyty i fibroblasty, które wykazując na nie wrażliwość, podlegają apoptozie [13]. Skuteczność tej terapii stosowanej głównie w ramach terapii uzupełniającej, ale też samodzielnej (jako metody leczenia pierwszego rzutu), budzi wiele sprzeczności. Zabieg napromieniowania oczodołów jest zwykle stosowany u pacjentów uprzednio poddanych leczeniu GKS, będących w jego trakcie, ale też bez stosowania GKS. Badania wykazały, że może on być pomocnym w przypadku złagodzenia diplopii (podwójnego widzenia) [14,15]. W przypadku stosowania go jako uzupełnienia skombinowanego z podawaniem p.o. i i.v. GKS u pacjentów ze znacznie cięższą postacią TED, zaobserwowano pozytywny wpływ [10]. Standardowa procedura napromieniowania oczodołów w TED obejmuje sumarycznie 20 Gy w przeciągu ok. ponad 2 tygodni [16].

2.3. Leczenie operacyjne

Leczenie chirurgiczne w TED ma na ogół dwojakie zastosowanie – w postaci przebiegającej z ryzykiem utraty wzroku oraz w nieaktywnej [1]. W pierwszym przypadku ma za zadanie przede wszystkim uchronić przed nieodwracalnymi zmianami w obrębie nerwu wzrokowego, np. dysfunkcyjnej neuropatii nerwu wzrokowego. W takim przypadku stosowana jest tzw. dekompresja oczodołów, czyli odbarczenie, które polega na częściowym usunięciu jednej, tudzież kilku fragmentów kostnych oczodołów [17]. Istnieje kilka metod odbarczenia oczodołu, które wyróżnia się w zależności od dostępu możliwego w trakcie zabiegu operacyjnego, a więc – przezczaszkowego, przezzatkowego, przezspojówkowego, zewnątrzoczodołowego czy też wewnątrznosowego [17]. Umożliwia to: zmniejszenie ciśnienia w oczodole, poprawę perfuzji naczyniowej (żylniej, limfatycznej) oraz aksonalnej, a także przemieszczenie tkanek leżących poza obrębem gałek ocznych do przestrzeni około oczodołowych [17,18]. W efekcie wytrzeszcz zostaje zminimalizowany (co jest też zależne głównie od ilości ścian oczodołów objętych usunięciem), a co więcej i co najważniejsze, zostaje zmniejszony ucisk tkanek oczodołu na nerw wzrokowy [17,18]. W praktyce najczęściej stosowanym zabiegiem jest usuwanie ściany dolnej i przyśrodkowej oczodołu lub izolowane usuwanie ściany przyśrodkowej [17]. Odbarczanie oczodołów nie jest pozbawione jednak wad, gdyż możliwym powikłaniem

jest wystąpienie lub pogorszenie diplopii i obejmuje ono aż do 50% pacjentów poddawanych zabiegom usunięcia ściany dolnej oraz przyśrodkowej [17]. Wśród drugiej połowy tych pacjentów, odbarczanie może jednak wręcz przeciwnie - złagodzić objawy diplopii [17]. Oprócz neuropatii nerwu wzrokowego, wskazaniem do przeprowadzenia dekompresji jest postępowanie choroby u osób, u których występują przeciwwskazania do leczenia immunosupresyjnego czy z opornością, a także u osób leczonych uprzednio GKS – bez powodzeń [17]. W przypadku nieaktywnej choroby, stosuje się dekompresję w celu przeciwdziałania następstwom rozwoju początkowego zapalenia, głównie wraz z korektą zeza [19].

2.4. Leczenie orbitopatii tarczycowej tocilizumabem

Tocilizumab (TCZ) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny podklasy G1 skierowanym przeciwko receptorowi interleukiny 6 – IL-6R [20]. Wykazano, że fibroblasty wzmagają sekrecję IL-6, przyczyniając się tym samym do zwiększonej adipogenezy i syntezy GAG (glikozaminoglikanów), a co za tym idzie – rozwoju procesu zapalnego [21,22].

W Polsce jak do tej pory tocilizumab jest stosowany u osób chorych na RZS (reumatoidalne zapalenie stawów), u których nie zaobserwowano powodzenia w długotrwałym leczeniu GKS [23], uMIZS (młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o początku uogólnionym), wMIZS (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów), GCA (olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic), CRS (zespole uwalniania cytokin) [24] oraz eksperymentalnie w przebiegu COVID-19 [25].

2.4.1. Tocilizumab w leczeniu ostrego przypadku GO

W lutym 2019 roku 60-letni mężczyzna, palacz (40 papierosów/dzień, 80 paczek/lat), został skierowany do greckiej kliniki okulistycznej przez swojego lekarza z powodu zagrażającej orbitopatii tarczycowej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, która objawiała się stopniowym pogorszeniem ostrości wzroku [26]. Chory został zdiagnozowany z nadczynnością tarczycy 14 lat wcześniej i od tamtej pory był regularnie leczony karbimazolem. Pacjent był również poddany terapii jodem - w lipcu 2018 roku. Podczas początkowego badania CAS wynosiło 5/7. Pomiary egzoftalmometrem (stosowanym w celu uzyskania pomiarów stopnia wytrzeszczu (egzoftalmii) i zapadnięcia

(enofthalmii) gałki ocznej, opierającym się na zdefiniowaniu w milimetrach odległości najbardziej przednich części rogówek oczu od skroniowych ścian oczodołów), wynosiły 32 mm OD (łac. oculus dexter, prawe oko) i 30 mm OS (łac. oculus sinister, oko lewe) ^[26, 27]. Prawidłowe wartości mieszczą się u kobiet w zakresie 15,5–20 mm, a u mężczyzn – 16,5–21,5, natomiast różnica większa niż 2 mm między oczami uważana jest za patologiczną ^[28]. U pacjenta były widoczne rumień i obrzęk górnej i dolnej powieki obu oczu [rycina 1]. Ciśnienie śródgałkowe wynosiło 30 mmHg w obu oczach (norma 10-21 mmHg ^[29]), co wskazywało na znaczne nadciśnienie. Badanie dna oka wykazało wczesny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego w OD oraz zwiększoną grubość włókien nerwu wzrokowego obustronnie. Pacjentowi zalecono zaprzestanie palenia, a leczenie zostało ustalone na natychmiastowe wdrożenie dorzolamidu (inhibitora enzymu dehydrogenazy węglanowej, stosowanym w okulistyce w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego ^[29-31]) i tymololu (β -bloker również stosowanego w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego ^[26,32]).



Rycina 1. Pierwotny rumień i obrzęk górnej i dolnej powieki obu oczu pacjenta ^[26]

W celu zredukowania zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, pacjent został zapisany na 3-dniową kurację dożylnym metyloprednizolonem w dawce 1000 mg/dzień. Jednak ani ostrość wzroku ani wytrzeszcz nie uległy poprawie. Zaproponowano więc dekompresję oczodołu, ale pacjent odrzucił jakąkolwiek interwencję chirurgiczną, dlatego też jako drugą opcję zaproponowano 12-tygodniową kurację dożylnym metyloprednizolonem (500 mg/tydzień przez pierwsze sześć tygodni, a następnie 250 mg/tydzień przez kolejne

sześć tygodni) zgodnie z zaleceniami EUGOGO celem uzyskania długotrwałego efektu przeciwwzapalnego ^[33]. Po zakończeniu dawkowania, wynik CAS wynosił 8/10. Pacjent skarżył się na coraz to pogarszające się widzenie ^[26].

Po dalszym zaostrzeniu zaburzeń w widzeniu, pacjent wyraził zgodę na radioterapię orbitalną i przeszedł 10 sesji o łącznej dawce 20 Gy. Pomimo leczenia nie nastąpiła poprawa. Miesiąc po radioterapii orbitalnej przeszedł tyreoidektomię (całkowite usunięcie tarczycy) ^[26].

Okres pooperacyjny przebiegł bez komplikacji, a w celu rozwiązania nadal trwającego zagrożenia dla wzroku, zdecydowano rozpocząć leczenie pacjenta dożylnym tocilizumabem, początkowo jedną dawką co 4 tygodnie w dawce 8 mg/ml. Po czwartej infuzji (miesiąc po pierwszej infuzji tocilizumabu) pacjent zaczął wykazywać znaczną poprawę [rycina 2], zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększenie zakresu ruchów gałek ocznych oraz poprawę pól widzenia. Grubość włókien nerwu wzrokowego również zmniejszyła się obustronnie. Pacjent zdołał tylko ograniczyć palenie do 20 papierosów na dzień. Po trzech miesiącach kuracji tocilizumabem wszystkie wskaźniki pacjenta pozostały stabilne ^[26].



Rycina 2. Znaczące zmniejszenie rumienia i obrzęku wszystkich powiek u pacjenta ^[26]

2.4.1. Tocilizumab stosowany podskórnie wśród palących z aktywną chorobą GO, u których wykazano oporność na leczenie promieniowaniem oraz steroidami

Retrospektywne badanie, przeprowadzone przez Stevens SM, Pirakikulur N, Lee BW., dotyczyło przypadków trzech pacjentów, wieloletnich palaczy, którzy byli leczeni podskórnym (SC, łac. subcutaneous) TCZ^[34]. W badaniach stosowano zmienne metody dawkowania TCZ, a pacjentów obserwowano łącznie od 14 do 27 miesięcy.

Pierwszym przypadkiem była 64-letnia kobieta rasy kaukaskiej, czynnie paląca papierosy (28 paczek w ciągu roku), w której historii choroby została odnotowana eutyreoza (a więc prawidłowa czynność tarczycy) przebiegająca z aktywną postacią GO. Wcześniejsze leczenie obejmowało doustne podawanie kortykosteroidów w wysokich dawkach, wycięcie tarczycy, radioterapię oczodołu (20 Gy) i stosowane raz w tygodniu dożylnie wlewy metyloprednizolonu - w okresie 4 miesięcy. Pacjentka cierpiała na uporczywe zapalenie lewego oczodołu. W trakcie leczenia, rozwinęło się u niej nowe zapalenie prawego oczodołu. Kompresyjna (uciskowa, a więc wywołana kompresją na nerw) neuropatia nerwu wzrokowego została odnotowana wraz z nowo udokumentowaną tzw. żrenicą Marcusa Gunna (RAPD – relative afferent pupillary defect), wywołaną względnym uszkodzeniem drogi dośrodkowej odruchu żrenicznego^[35]. Oprócz tego zaobserwowano w lewym oku - spadek widzenia kolorów mierzony za pomocą tablic Ishihary. Pacjentka przeszła dekompresję trzech ścian lewego oczodołu ze względu na postępującą kompresyjną neuropatię lewego oka. Była wtedy leczona SC-TCZ 162 mg cotygodniowymi wstrzyknięciami (11,2 mg/kg/miesiąc) w przeciągu 4 miesięcy z ogólną redukcją CAS do 1 (z początkowego CAS=6). Ustawienie gałki ocznej uległo poprawie i doszło do 2 mm redukcji wytrzeszczu OD mierzonej egzofthalmometrem Naugle'a. Pacjentka kolejno przeszła dekompresję prawej ściany bocznej, z jednoczesną kontynuacją SC-TCZ, gdyż przejawiała oznaki jeszcze pozostałego wytrzeszczu i hipotropii (choroby zezowej, w której oczy skierowane są ku dołowi)^[36-37]. Badanie żrenic i widzenie barw były wówczas prawidłowe. Trzy miesiące później, leczenie SC-TCZ pacjentki zostało zaprzestane i została ona poddana operacji lewego oka objętego chorobą zezową. Miesiąc po operacji u pacjentki wystąpiła reaktywacja łagodnej postaci zapalenia oczodołu z CAS wynoszącym 4 i dlatego została poddana leczeniu niższą dawką SC-TCZ, wynoszącą 162 mg w postaci zastrzyków, co 2 tygodnie (5,6 mg/kg mc./miesiąc) przez całkowity czas 4 miesięcy, co doprowadziło do całkowitego ustąpienia

stanu zapalnego. Jeśli chodzi o objawy uboczne u pacjentki, to zgłaszała ona zmęczenie i złe samopoczucie, które miały występować po każdym podskórnym podaniu dawki tocilizumambu. Co ważne, nie odnotowano żadnych nieprawidłowości laboratoryjnych, infekcji lub innych działań niepożądanych, oprócz wyżej wymienionych przez kobietę. Pacjentka, po 1 miesiącu od zakończenia terapii podskórnym tocilizumabem, została poddana kontroli i okazało się, że stan zapalny uległ wygaszeniu [34].

Kolejno – opisano przypadek 49-letniej palącej aktywnie papierosy kobiety pochodzenia hiszpańskiego z historią choroby tarczycy i TED po leczeniu jodem radioaktywnym (RAI) [34]. Pacjentka miała obustronny wytrzeszcz, obrzęk spojówek, obrzęk ciała łzowego i postępującą utratę wzroku w lewym oku wraz z lewą reaktywną zmianą źrenicy. Przeprowadzono trójścienną dekompresję oczodołu z dekompresją wierzchołka oraz leczenie wysokimi dawkami prednizonu doustnie. Pacjentka stopniowo odstawiła sterydy, ale pojawił się nawracający obrzęk powiek, obrzęk spojówek, obrzęk ciała łzowego po obu stronach i nowa utrata wzroku w prawym oku. Wartość CAS wynosiła 9, a ostrość wzroku zmniejszyła się z 20/20 do 20/70 z utratą do 12/14 tablic Ishihary, gdyż wcześniej wynosiła 14/14. Pacjentka otrzymała terapię skojarzoną składającą się z cotygodniowych podskórnych zastrzyków TCZ w dawce 162 mg (odpowiadającej 8,8 mg/kg/miesiąc), krótkoterminowego leczenia doustnym prednizonem w dawce 40 mg dziennie, stopniowo zmniejszanego przez kilka tygodni, oraz terapii promieniowaniem o dawce 20 Gy do oczodołów. Przeszła również rewizyjną dekompresję trójścienną prawego oczodołu. Po zakończeniu terapii skojarzonej (w tym 4 miesiące leczenia SC-TCZ) CAS pacjentki wynosił 1. Mimo braku poprawy widzenia kolorów, ostrość wzroku wróciła do poziomu wyjściowego po leczeniu. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych podczas leczenia [34].

Ostatni, trzeci przypadek dotyczył 62-letniej kobiety, rasy białej, aktywnej palaczki (z 40-letnią historią palenia), która zgłosiła się z aktywną chorobą tarczycy oraz historią leczenia radiojodem w przeszłości [34]. Pacjentka otrzymała leczenie w postaci tygodniowych wlewów dożylnych steroidów przez 4 miesiące, była poddana radioterapii (20 Gy) oraz zastrzyków sterydowych dookoła gałki ocznej, ale miała nadal objawy zapalne z wynikiem CAS równym 5. Do jej schematu leczenia dodano wstrzyknięcia SC-TCZ 162 mg co dwa tygodnie (4,6 mg/kg/miesiąc) przez 4 miesiące, ale ze względu na pozostałe objawy zapalne z wynikiem CAS równym 4 i zwiększenie wytrzeszczu o 2 mm po obu stronach, dawkę leczenia zwiększono do wstrzyknięć SC-TCZ 162 mg co tydzień (9,2 mg/kg/miesiąc). Po 2 miesiącach leczenia

wyższą dawką, wynik CAS zmniejszył się do 2, a wytrzeszcz poprawił się o mm po każdej stronie, co zostało zmierzone za pomocą egzofthalmometru Naugle'a. Podczas leczenia u pacjentki odnotowano wysoki poziom cholesterolu LDL i triglicerydów, który został skontrolowany przez rozpoczęcie stosowania rosuwastatyny – leku normalizującego stężenie lipidów w organizmie [38]. Nie zaobserwowano innych działań niepożądanych [34].

2.4.2. Tocilizumab w leczeniu GO wśród pacjentów pediatrycznych

GO jest rzadsza i zwykle przebiegająca łagodniej u pacjentów pediatrycznych, choć można przypuszczać, że podejmowane będą również bardziej powszechne niż dotychczas próby stosowania tocilizumabu w leczeniu postępującej GO również właśnie wśród nich. Nadzieję niesie przykład (udokumentowany w 2022 roku) 9-letniej dziewczynki z nadczynnością tarczycy, u której w wywiadzie stwierdzono występowanie obustronnego wytrzeszczu (zajmującego w większym stopniu prawe oko) i u której po znacznym pogorszeniu stanu, zastosowano tocilizumab, czego konsekwencją było złagodzenie GO [39].

Przytoczona wyżej pacjentka miała stwierdzoną nadczynność tarczycy od 4 miesięcy, początkowo przejawiała m.in. objawy niezaawansowanego wytrzeszczu oraz umiarkowanego bólu pozagałkowego [rycina 3]. Upřednio, pacjentka była poddawana leczeniu karbimazolem, niedopuszczonym do leczenia w Polsce, a znajdującym się na liście podstawowych leków WHO [39-41]. W przebiegu badania okulistycznego stwierdzono u niej m.in. pełną ostrość wzroku przy zastosowaniu tablicy Snellena i właściwe widzenie kolorów. Przeprowadzono również badanie egzofthalmometrem Hertla. U dziewczynki uzyskano wyniki, które wskazywały na asymetryczność wytrzeszczu. Ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło odpowiednio 17 dla oka prawego i 19 mm/Hg dla oka lewego. W badaniu OCT RNFL, polegającym na wykonaniu trójwymiarowego skanowania, wykonano analizę tarczy nerwu wzrokowego wraz z pomiarami i analizą grubości włókien nerwowych siatkówki - RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) i uzyskano w nim poprawne wyniki. Podczas kolejnej wizyty trzy miesiące później, objawy bólu pozagałkowego pogorszyły się. Odczyty z egzofthalmometru Hertla uległy też pogorszeniu w lewym oku. Pacjentka miała w tamtym czasie widoczny już obustronny wytrzeszcz gałek ocznych ze zwiększonym obrzękiem i zaczerwienieniem górnej powieki oraz zapaleniem spojówek [rycina 4]. Ostrość wzroku, percepcja barw i OCT były stabilne i znajdujące się w granicach normy. Ze względu

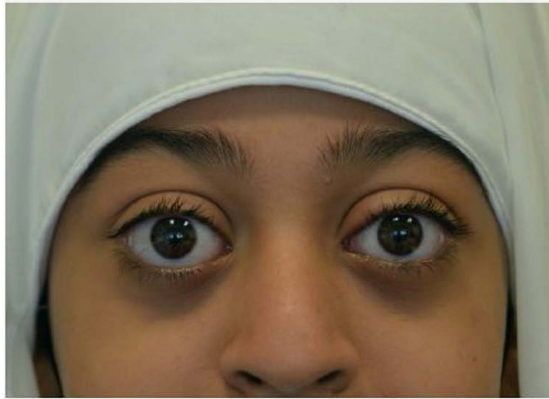
na szybki postęp choroby i wpływ steroidów na hamowanie wzrostu u dzieci, omówiono z pacjentką i rodzicami dalsze postępowanie. Zgodnie z zaleceniami endokrynologa dziecięcego, podjęto decyzję, by ominąć leczenie steroidami ogólnoustrojowymi i rozpocząć leczenie za pomocą dożylnego tocilizumabu w dawce 8mg/kg. W wyniku dalszej dyskusji zespołu wielodyscyplinarnego, zdecydowano o podaniu 4 dawek tocilizumabu co miesiąc. Pacjentka była obserwowana przed każdym kolejnym miesięcznym wstrzyknięciem tocilizumabu, podczas którego wykazywała postępującą poprawę zarówno objawów – łagodzenia stopnia obrzęku, zapalenia [rycina 5] jak i wyników klinicznych, w tym odczytów egzoftalmometru. Według opisu przypadku, dziewczynka była znacznie szczęśliwsza, pewniejsza wraz z każdym miesiącem leczenia [39].



Rycina 3. Pacjentka w momencie zgłoszenia się [39]



Rycina 4. Pacjentka w trakcie progresji orbitopatii tarczycowej [39]



Rycina 5. Poprawa wytrzeszczu pacjentki po zastosowaniu 4 dawek tocilizumabu ^[39]

Kolejny udokumentowany przypadek (również pochodzący z 2022 roku), dotyczył trzynastoletniej dziewczynki z chorobą Gravesa-Basedowa, która od 8 miesięcy cierpiała z powodu uporczywego i postępującego wytrzeszczu prawego oka ^[42]. Pacjentka przyjmowała początkowo karbimazol. Podczas badania okulistycznego ostrość wzroku wynosiła 20/20 w obu oczach według tabeli Snellena, a rozpoznanie kolorów było właściwe. Ruchy zewnętrzne oczu były prawidłowe, jedynie z lekkim bólem podczas ruchów prawego oka. Ocena ortopedyczna wykazała, że stan oczu jest bez żadnych odchyień. Ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło 18 mm Hg w obu oczach. Obserwacja dna oka była prawidłowa po obu stronach, bez istotnych zmian dot. nerwu wzrokowego. Tomografia komputerowa (CT) orbity wykazała obustronne rozszerzenie mięśni gałki ocznej, bardziej nasilone po prawej stronie, bez dalszych oznak ucisku nerwu wzrokowego. Pacjentka skarżyła się na lekki ból oka prawego podczas ruchów oczu, a ponadto występował u niej wysoki poziom przeciwciał anty-TSHR (przeciwciał przeciwko receptorom TSH). W związku z tym, rozpoczęto leczenie pulsacyjne metyloprednizololem dożylnie w dawce 500 mg co tydzień, z regularnym monitorowaniem. Po 4 zabiegach nie zaobserwowano poprawy klinicznej. Ocena kliniczna była podobna, z utrzymującym się uniesieniem powieki, skargami na powierzchnię oka, prawą egzoftalmią i tymi samymi pomiarami egzoftalmometrem Hertela. W obserwacji tomografii widać było lekkie zmniejszenie grubości mięśnia prostego dolnego po prawej stronie, bez innych zmian w wymiarach i gęstości pozostałych mięśni. Z tego powodu, z uwagi na brak poprawy klinicznej i utrzymujące się aktywne objawy choroby, postanowiono przejść na terapię tocilizumabem po dyskusji zespołu wielodyscyplinarnego z reumatologii

dziecięcej. Po uzyskaniu zatwierdzenia apteki szpitalnej oraz komisji etyki oraz pisemnej zgody rodziców, rozpoczęto miesięczne zastrzyki tocilizumabu w dawce 4 mg/kg. Pacjentka była badana co miesiąc przed kolejnym zastrzykiem i nie zgłaszała żadnych skutków ubocznych. Redukcja TED została zauważona natychmiast po pierwszym zastrzyku, a poprawa utrzymywała się po kolejnych zabiegach. Pacjentka była zadowolona, bardziej pewna siebie i nie skarżyła się na żadne dokuczliwe objawy. Sześć miesięcy po wstrzymaniu stosowania tocilizumabu stan pacjentki pozostał stabilny, bez żadnych objawów nawrotu TED. Analitycznie funkcja tarczycy pozostała stabilna. W odpowiednim czasie zaplanowana zostanie dla dziewczynki rehabilitacyjna operacja retrakcji powieki [42].

3. Podsumowanie

Badania kliniczne wykazały, że leczenie tocilizumabem może prowadzić do poprawy widzenia, zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmniejszenia obrzęku mięśni gałki ocznej oraz poprawy objawów odstępowania powiek i zakresu ruchów gałek ocznych. Ponadto, co jest również ważne, dzięki leczeniu tocilizumabem - pacjenci odczuli znaczną poprawę swojego stanu psychicznego i jednocześnie nie wystąpiły u nich skutki uboczne. Niektóre z wymienionych wyżej przypadków niewątpliwie stanowią nadzieję i być może przyczynią się do rozpoczęcia szerszej dyskusji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu u dorosłych i dzieci z ostrą orbitopatią tarczycową. Niemniej jednak, konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić skuteczność tej nowoczesnej metody leczenia, jej potencjalne skutki uboczne oraz bezpieczeństwo.

Referencje

- [1] Interna Szczeklika 2017. / [red.prow.] Piotr Gajewski.
- [2] Moi L, Hamedani M, Ribí C. Longterm outcomes in corticosteroid-refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97:363-370.
- [3] Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292:692-716.

- [4] Hamed Azzam_S, Kang_S, Salvi_M, Ezra_DG. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD012984.
- [5] Ewa Ziółkowska, Maria Kubiak, Tomasz Wiśniewski, Małgorzata Zarzycka Oftalmopatia w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa – rozpoznanie i leczenie z uwzględnieniem roli radioterapii, *Współczesna Onkologia* (2007) vol. 11; 9 (463–468).
- [6] Hodgson NM, Rajaii F. Current Understanding of the Progression and Management of Thyroid Associated Orbitopathy: A Systematic Review. *Ophthalmol Ther.* 2020 Mar;9(1):21-33. doi: 10.1007/s40123-019-00226-9. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31823232; PMCID: PMC7054489.
- [7] Khong JJ, McNab A. *Br J Ophthalmol* 2021;105:299–305.
- [8] Kotwal A, Stan M. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res.* 2018 Dec;50(12):871-886. doi: 10.1055/a-0739-8134. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30286486.
- [9] Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 911–920.
- [10] Elia G, Fallahi P, Ragusa F, Paparo SR, Mazzi V, Benvenga S, Antonelli A and Ferrari SM (2021) Precision Medicine In Graves' Disease and Ophthalmopathy. *Front. Pharmacol.* 12:754386. doi: 10.3389/fphar.2021.754386.
- [11] Stiebel-Kalish H, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2708–16.
- [12] Marcocci C, et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):247–53.
- [13] Nickisa M. Hodgson . Fatemeh Rajaii Current Understanding of the Progression and Management of Thyroid Associated Orbitopathy: A Systematic Review *Ophthalmol Ther* (2020) 9:21–33.

- [14] Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 15–20.
- [15] Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Führer D, Eckstein A. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 2017; 49: 739–747.
- [16] Ng CM, et al. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J*. 2005;11(5):322–30.
- [17] Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa Komentarz i uzupełnienie do stanowiska EUGOGO Tomasz Bednarczuk1, *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology* Volume 60; Number 4/2009.
- [18] Advances in the management of thyroid eye diseases: An overview Rashmi Kumari . Bhawesh Chandra Saha *Int Ophthalmol* (2018) 38:2247–2255.
- [19] DeParis SW, Tian J, Rajaii F. Practice patterns In orbital decompression surgery among American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery members. *Ophthalmol Ther*. 2019;8:541–8.
- [20] Hamed Azzam_S, Kang_S, Salvi_M, Ezra_DG. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD012984. DOI: 10.1002/14651858.CD012984.pub2.
- [21] *Hindawi Journal of Immunology Research* Volume 2022, Article ID 2528046, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2022/2528046> Cytokines in Thyroid-Associated Ophthalmopathy.
- [22] Bodo M, Becchetti E, Giammarioli M, Baroni T, Bellucci C, Pezzetti F, Calvitti M, Carinci P. Interleukin-1 and interleukin-6 differentially regulate the accumulation of newly synthesized extracellular matrix components and the cytokine release by developing

- chick embryo skin fibroblasts. *Int J Dev Biol.* 1994 Sep;38(3):535-42. PMID: 7848837.
- [23] RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem) – analiza problemu decyzyjnego.
- [24] Tomasz Dziewit, Magdalena Kopeć-Mędrak, Eugeniusz J. Kucharz Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Reumatologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Doświadczenia własne w zastosowaniu tocilizumabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów *Forum Reumatol.* 2019, tom 5, nr 1, DOI: 10.5603/FR.2019.0002.
- [25] Leaf DE, Gupta S, Wang W. Tocilizumab in Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):86-87. doi: 10.1056/NEJMc2032911. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33356049.
- [26] Mehmet A, Panagiotopoulou EK, Konstantinidis A, Papagoras C, Skendros P, Dardabounis D, Mikropoulou AM, Labiris G. A Case of Severe Thyroid Eye Disease Treated with Tocilizumab. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021;64(1):64-69. doi: 10.14712/18059694.2021.12. PMID: 33855963.
- [27] Yeatts RP. Exophthalmometry. *Ophthalmology.* 1995 Jan;102(1):3-4. doi: 10.1016/s0161-6420(95)31058-5. PMID: 7831038.
- [28] Artykuł - dr n. med. Arkadiusz Pogrzebielski Ośrodek Chirurgii Oka Prof. Zagórskiego w Krakowie Oculus Krakowskie Centrum Okulistyczne, Kraków Scanmed, Szpital św. Rafała w Krakowie.
- [29] A. Grzybowski, Okulistyka, 2018.
- [30] Dorzolamide, [w:] DrugBank, University of Alberta, DB00869.
- [31] L. Brunton, K. Parker: Podręcznik Farmakologii i Terapii Goodmana i Gilmana. Lublin: 2010, s. 316, 736. ISBN 978-83-7563-055-8.
- [32] Indeks leków Medycyny Praktycznej 2005. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. ISBN 83-7430-006-X.

- [33] Barrio-Barrio J, Sabater LA, Bonet-Farriol E, Velazquez-Villoria A, Galofre JC. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. *J Ophthalmol* 2015; 2015:249125.
- [34] Stevens SM, Pirakitikulr N, Lee BW. Subcutaneous tocilizumab for active thyroid eye disease refractory to orbital radiation and systemic steroids in tobacco smokers. *Taiwan J Ophthalmol* 2022;12:39-43.
- [35] Bouffard MA. *The Pupil. Continuum* (Minneapolis Minn). 2019 Oct;25(5):1194-1214. doi: 10.1212/CON.0000000000000771. PMID: 31584534.
- [36] Oleszczyńska-Prost E.; *Choroba zezowa*; [w:] Grzybowski A.(red.) *Okulistyka*; Edra Urban&Partner; Wrocław 2018; s. 275-286.
- [37] Niżankowska H.; *Okulistyka. Podstawy Kliniczne*; Wydawnictwo Lekarski PZWL; Warszawa 2007; s. 491-512.
- [38] Banach M., Filipiak J.K., Opolski K. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. *Termedia Wydawnictwa Medyczne*, Poznań 2008.
- [39] Albrashdi S, Alsharqi H, Habroosh F, Eatamadi H. Tocilizumab use in pediatric thyroid eye disease: First documented case. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022 Feb 5;25:101387. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101387. PMID: 35198812; PMCID: PMC8851154.
- [40] WHO Model List of Essential Medicines 21th List, *Światowa Organizacja Zdrowia*, 2019.
- [41] Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 8 lipca 2020 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*, 20 lipca 2020.
- [42] Moleiro AF, Vilarés-Morgado R, Alves GC, Rodrigues M, Falcão-Reis F, Magalhães A, Leal V, Meira J. Tocilizumab as a Useful Tool for Thyroid Eye Disease in Pediatric Population: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol.* 2022 Nov 17;13(3):877-884. doi: 10.1159/000526546. PMID: 36466065; PMCID: PMC9710467.
- [43] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6894971/>

PLASTRY ULTRASONOGRAFICZNE JAKO NARZĘDZIE DO CIĄGŁEGO MONITOROWANIA FUNKCJI NARZĄDÓW- ROZWÓJ I WYKORZYSTANIE TECHNOLOGII

Natalia Denisiewicz, Piotr Dudek, Aleksandra Woźniak,
Magdalena Stencel, Michał Janik, Michał Bielówka

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

Abstrakt: Badanie ultrasonograficzne to popularna i często stosowana metoda diagnostyczna, przydatna w rozpoznawaniu różnych schorzeń. Główną zaletą procedury jest jej nieinwazyjność. Wielu lekarzy posiada w swoim gabinecie aparaty USG i jest przeszkolonych do korzystania z nich. Podstawowa aparatura pozwala na zobrazowanie struktur wewnętrznych pacjenta. W ostatnim czasie rozwój technologiczny medycyny pozwolił jednak na stworzenie kompaktowych, bezprzewodowych i wygodnych do noszenia plastrów ultrasonograficznych. Urządzenie to może być wygodnie noszone przez pacjenta przez dłuższy czas. W tym czasie dokonuje się ciągle obrazowanie odpowiednich struktur. Dzięki takiemu rozwiązaniu możemy ocenić pracę narządów w czasie wykonywania rozmaitych czynności, nie tylko w pozycji leżącej podczas badania. Plastry ultrasonograficzne pozwalają na monitorowanie m.in. pracy serca i mięśni u sportowców, nieprawidłowo pracujących narządów u osób starszych, czy wzrostu i rozwoju płodu w czasie ciąży. W poniższej pracy opisujemy sposób działania i budowę tego urządzenia, a także przedstawiamy przykłady codziennego wykorzystania w praktyce lekarskiej.

Słowa kluczowe: ultrasonografia, plastry ultrasonograficzne, fale ultradźwiękowe, obrazowanie

Abstract: Ultrasound examination is a popular and frequently used diagnostic method, useful in diagnosing various conditions. Its main advantage is its non-invasiveness. Many doctors have ultrasound machines in their office and they are trained to use them. The basic apparatus allows imaging of the patient's internal structures. Recently, however, technological developments in medicine have allowed the development of compact, wireless and convenient to wear ultrasound patches. This device can be comfortably worn by the

patient for an extended period of time. During this time, continuous imaging of the relevant structures is performed. Thanks to such a solution, we can assess the work of organs while performing various activities, not only while lying down during the examination. Ultrasound patches allow us to monitor things such as: performance of the heart and muscles in athletes, malfunctioning organs in the elderly or the growth and development of the fetus during pregnancy. In the following paper, we describe how this device works and how it is constructed, and provide examples of daily use in medical practice.

Keywords: ultrasound, ultrasound patch, ultrasound waves, imaging

1. Wstęp

Ultrasonografia to dziedzina, która zrewolucjonizowała medycynę. Jej rozwój pozwolił na ulepszenie diagnostyki oraz kontroli leczenia poprzez poziom szczegółowości, na jaki pozwala badanie USG. Badanie ultrasonograficzne jest wykonywane przez lekarzy wielu specjalizacji, np. lekarza rodzinnego, ginekologa, gastrologa, urologa czy internistę i dostarcza wiele ważnych informacji na temat pacjenta, takich jak urazy i zmiany w tkankach narządów wewnętrznych^[1-3]. Jednak technologia USG nie przestaje się rozwijać. Powstają nowe, udoskonalone narzędzia, wykorzystujące fale ultrasonograficzne. Tradycyjny sprzęt do wykonywania badań to dość duże urządzenie o ograniczonej mobilności, dlatego badania muszą odbywać się w określonym miejscu, zazwyczaj w placówce medycznej. Nowym, udoskonalanym rozwiązaniem są kompaktowe plastry ultrasonograficzne, które można wykorzystać do ciągłego monitorowania funkcji narządów w dowolnym miejscu. Urządzenia te są wciąż poddawane badaniom klinicznym, a dotychczasowe wyniki sugerują ich duży potencjał w zastosowaniu medycznym. W tej pracy omówione zostały zastosowanie, budowa oraz potencjał tej nowej technologii, jak również jej ograniczenia.

2. Co to jest ultrasonografia

Ultrasonografia, znana również jako USG, jest techniką obrazowania medycznego, która wykorzystuje fale dźwiękowe o wysokiej częstotliwości do tworzenia obrazów narządów wewnętrznych, tkanek i naczyń. Fale o wysokiej częstotliwości, wykorzystywane w USG, przenikają przez tkanki i dostarczają szczegółowych obrazów struktur wewnętrznych^[4,5]. Fale dźwiękowe są emitowane z sondy zwanej przetwornikiem, która jest umieszczona na skórze. Odbijają się one, gdy napotkają zmianę gęstości tkanki, np. granicę

między narządem a otaczającą go tkanką. Echa są następnie wykrywane przez przetwornik i przekształcane w sygnał elektryczny. Sygnał ten jest przetwarzany przez aparat ultrasonograficzny i wykorzystywany do generowania obrazów wewnętrznych struktur ciała, które są następnie wyświetlane na ekranie. Powstający obraz jest interpretowany przez pracownika ochrony zdrowia i na tej podstawie wysuwane są wnioski na temat ewentualnych anomalii [6]. Obrazy uzyskiwane za pomocą ultrasonografii są dynamiczne i przekazywane w czasie rzeczywistym, co oznacza, że badający może na bieżąco obserwować ruchy narządów i tkanek [7]. Ważnym aspektem badania ultrasonograficznego jest jego nieinwazyjność. Oznacza to, że można je wykonywać nawet w niewielkich odstępach czasowych bez negatywnych skutków dla pacjenta [2].

2.1. Wykorzystanie USG w medycynie

USG jest często używane w położnictwie do monitorowania wzrostu i rozwoju płodu w czasie ciąży [8-10]. Może być również stosowany do diagnozowania ciąży pozamacicznej, poronienia i innych komplikacji [11,12]. Za pomocą fal ultradźwiękowych wykonuje się badania narządów w obrębie brzucha i miednicy, takich jak wątroba, pęcherzyk żółciowy, śledziona, trzustka i nerki. Są również często używane do diagnozowania patologii, takich jak guzy wątroby lub nerek, kamienie żółciowe i zapalenie wyrostka robaczkowego [13, 14]. USG może być stosowany do badania mięśni, ścięgien i więzadeł w organizmie. Na podstawie obrazu wykrywa się stany takie jak zapalenie ścięgien, naciągnięcia mięśni i naderwania więzadeł [15]. Ultradźwięki mogą być stosowane do badania naczyń krwionośnych i przepływu krwi, w tym tętnic szyjnych i obwodowych, dzięki czemu rozpoznaje się takie stany, jak zakrzepica żył głębokich, choroba tętnic obwodowych i tętniaki aorty [16]. Podczas przeprowadzania zabiegów inwazyjnych, np. biopsje, aspiracje i zastrzyki, wykorzystuje się aparaturę USG do kierowania procedurą [9]. Obrazy uzyskane za pomocą ultradźwięków ułatwiają kierowanie igły lub innego instrumentu w odpowiednie miejsce w organizmie [8,9]. We wszystkich tych procedurach fale dźwiękowe o wysokiej częstotliwości tworzą obrazy wewnętrznych struktur ciała, co pozwala lekarzom na diagnozowanie szerokiego zakresu schorzeń i bardziej precyzyjne kierowanie procedurami medycznymi [6].

Rozwój ultrasonografii jest dobrze dostrzegalny w przypadku badania USG miednicy. Specjaliści z branży technologicznej dostarczają nam coraz doskonalszą aparaturę, która umożliwia odpowiednią penetrację, przy bardzo wysokich częstotliwościach fal ultradźwiękowych [3]. Im bliżej znajduje się

narząd, który chcemy zobrazować, tym wyższej częstotliwości możemy użyć, stąd ich lepsza rozdzielczość^[3]. Rozwój ultrasonografii jest dobrze dostrzegalny w przypadku badania USG miednicy. Dlatego już od wielu lat rekomenduje się badanie USG przezpochwowe do zobrazowania miednicy u kobiet, z uzupełnieniem badania przezbrzusznego z pustym pęcherzem^[3]. Wiele lat temu wykonywanie tego badania przy pełnym pęcherzu pacjenta było konieczne do uwidocznienia któregośkolwiek z narządów miednicy. Płyn w pęcherzu moczowym był używany do wypchnięcia jelita z drogi wiązki ultradźwiękowej oraz do wzmocnienia dźwięku, gdy rozchodził się on przez płyn^[3]. Powodowało to jednak odsunięcie narządów miednicy mniejszej od przetwornika, co wiązało się z koniecznością stosowania przetworników niskoczęstotliwościowych o obniżonej rozdzielczości^[3]. Skutkowało to otrzymywaniem obrazów gorszej jakości i możliwością pominięcia ważnego szczegółu obrazu. Benacerraf et. al poddali 206 pacjentek badaniu USG miednicy i stwierdzili, że same skany przezpochwowe były wystarczające do uwidocznienia wszystkich zmian u 172 pacjentek (83,5%). Do pełnej oceny kolejnych 31 pacjentów (15,1%) konieczne było dodatkowe badanie przezbrzusne przy pustym pęcherzu. Technika przezbrzusna przy pełnym pęcherzu była korzystna tylko dla 3 pacjentek (1,5%)^[3,4]. Aczkolwiek korzyści płynące z ostatniej techniki były dyskusyjne, ponieważ dodatkowo uwidocznione zostały jedynie jajniki o prawidłowej budowie. Badanie wykazało, że technika przezbrzusna z pustym pęcherzem była rzeczywiście ważna, szczególnie w ocenie powiększonej macicy i guzów położonych wysoko w miednicy^[3,4], gdzie niemożliwe było obrazowanie za pomocą techniki przezpochwowej.

3. Rozwój ultrasonografii

Przez długi czas aparaty ultrasonograficzne były dużym, nieprzenośnym sprzętem, co znacznie ograniczało jego mobilność i przez to jego możliwości diagnostyczne. Badanie wykonywano wyłącznie w przeznaczonym do tego miejscu. Postęp technologiczny, który nastąpił w ostatnich latach, umożliwił wprowadzenie przenośnych, zminiaturyzowanych aparatów USG, które pozwalają na natychmiastową, przyłóżkową diagnostykę wielu zagrażających życiu schorzeń, bez konieczności przewożenia chorego do pracowni diagnostycznej^[1,17]. Wiele karettek jest wyposażonych w kompaktowe aparaty USG, dzięki czemu badanie może być wykonane na miejscu zdarzenia. Umożliwia to szybsze rozpoznanie i wdrożenie odpowiednich procedur medycznych. Według specjalistów należy dążyć do tego, aby aparat USG był standardowym

wyposażeniem karetek ^[18]. Nowoczesne aparaty ultrasonograficzne sprzyjają pracy lekarza, są bowiem wyposażone w systemy umożliwiające archiwizację danych w postaci zdjęć lub filmów, które mogą być odtworzone w dowolnym momencie ^[1]. Opracowano również systemy umożliwiające transmisję obrazu USG na odległość w czasie rzeczywistym ^[1], pozwala to na dodatkową konsultację z bardziej doświadczonym lekarzem lub specjalistą innej dziedziny, w trakcie badania ^[1]. Transmisja obrazu USG jest również wykorzystywana przez astronautów obecnych na stacji kosmicznej ^[19]. Za pomocą dostępnych aparatów wykonują badanie, a obraz może zostać przesłany na ziemię i zinterpretowany przez specjalistę ^[19]. Funkcje aparatury pozwalają również, na mierzenie wielkości poszczególnych organów i wykrywanie ewentualnych anomalii ^[3].

Ciągły postęp ultrasonografii dał możliwość wynalezienia plastrów ultrasonograficznych, czyli małych przenośnych urządzeń, które podobnie jak tradycyjne USG pozwala na zobrazowanie narządów wewnętrznych. Umożliwiają one zmiany schematów diagnostycznych, obserwowanie funkcji tkanek i narządów w czasie rzeczywistym podczas wykonywania przez pacjenta różnorodnych czynności ^[20]. Dzięki funkcji dopplera badane są przepływy i zmiany w prędkości przepływu krwi w odpowiednich naczyniach ^[20,21]. Możliwa jest również kontrola pracy mięśni czy serca u sportowców, podczas wymagających treningów. W dalszej części pracy skupimy się na omówieniu obecnej wiedzy dotyczącej plastrów USG oraz na przeglądzie aktualnych badań na ten temat.

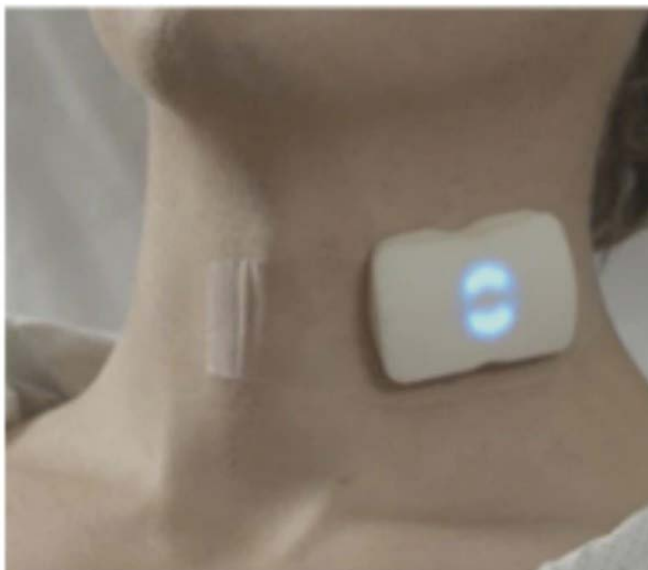
4. Plastry ultrasonograficzne

Nadający się do noszenia plaster USG to rodzaj urządzenia medycznego, które wykorzystuje technologię ultradźwiękową w małym, elastycznym plastrze, noszonym na skórze. Plaster jest przeznaczony do noszenia przez dłuższy czas i może być używany do monitorowania różnych procesów fizjologicznych w czasie rzeczywistym ^[20,22].

Działanie plastra polega na emitowaniu do ciała fal dźwiękowych o niskiej mocy i wysokiej częstotliwości oraz wykrywaniu echa, które odbija się od ciała. Echa te są następnie przetwarzane i wykorzystywane do generowania obrazów struktur wewnętrznych lub do pomiaru różnych parametrów fizjologicznych ^[20,21], takich jak przepływ krwi lub aktywność mięśni ^[23,24]. Można zauważyć, że schemat działania jest identyczny jak w tradycyjnym aparacie

USG, jednak główną zaletą nowoczesnego sprzętu jest jego kompaktowość, mobilność i funkcjonalność niezależnie od warunków ^[21].

Plastry ultradźwiękowe mają wiele potencjalnych zastosowań w opiece zdrowotnej, w tym monitorowanie zdrowia i samopoczucia osób starszych, monitorowanie parametrów życiowych sportowców podczas treningu lub zawodów, a także dostarczanie w czasie rzeczywistym informacji zwrotnych fizjoterapeutom podczas rehabilitacji ^[20-22]. Mogą być również wykorzystywane do monitorowania wzrostu i rozwoju płodu w czasie ciąży ^[25] lub do diagnozowania poszczególnych stanów chorobowych.



Ryc. 1 Komercyjny, bezprzewodowy plaster ultrasonograficzny ^[26].

5. Budowa plastrów ultrasonograficznych

Plaster ultradźwiękowy składa się z wielu elementów, takich jak przetwornik, źródło zasilania, obwody, moduł komunikacyjny, warstwa klejąca i obudowa ochronna ^[27].

Przetwornik to mały, giętki element emitujący fale ultradźwiękowe i wykrywający echo. Jest zintegrowany z samym plasterem. Plaster ultradźwiękowy wymaga do działania źródła zasilania. Może to być bateria lub urządzenie do przechowywania energii, takie jak superkondensator. Obwody są odpowiedzialne za przetwarzanie sygnałów generowanych przez przetwornik,

wykonywanie wszelkich niezbędnych obliczeń i przesyłanie danych do urządzenia zewnętrznego, takiego jak komputer lub smartfon. Moduł komunikacyjny umożliwi komunikację plastra ultrasonograficznego z urządzeniem zewnętrznym. Moduł ten może obejmować na przykład Bluetooth lub Wi-Fi. Warstwa klejąca, która umożliwi przymocowanie do skóry, musi być sprężysta i wygodna w noszeniu, a także zapewniać bezpieczne połączenie ze skórą. Obudowa ochronna chroni urządzenie przed uszkodzeniem i zapewnia wodoodporność i pyłoszczelność [20,22,26-29].

Elementy te są zwykle zintegrowane w kompaktowym, lekkim i elastycznym plastrze, który można nosić na skórze przez dłuższy czas. Jest zaprojektowany tak, aby był łatwy w użyciu i dostarczał dokładnych danych w czasie rzeczywistym o przebiegu procesów fizjologicznych. Konkretna konstrukcja plastra ultradźwiękowego może się różnić w zależności od jego przeznaczenia, ale wymienione elementy stanowią podstawowe części składowe większości plastrów ultradźwiękowych. Plaster ultradźwiękowy przylega do skóry dzięki zastosowaniu warstwy samoprzylepnej. Jest ona wykonana z miękkiego, elastycznego materiału, delikatnego dla skóry i zapewniającego bezpieczne z nią połączenie, nie powodując dyskomfortu ani podrażnień. Zapewnione jest utrzymywanie się plastra na skórze, nawet podczas wykonywania intensywnej aktywności fizycznej, dzięki wytrzymałej warstwie kleju. Istnieje kilka rodzajów klejów, które mogą być używane do noszenia plastra ultradźwiękowego, w tym kleje hydrożelowe, kleje silikonowe i kleje akrylowe. Rodzaj użytego kleju zależy od kilku czynników, w tym, celu zastosowania plastra, właściwości skóry użytkownika i warunków środowiskowych, w których plaster będzie noszony. Kleje hydrożelowe są najczęściej stosowanym rodzajem kleju, ponieważ zapewniają one miękkie i sprężyste połączenie ze skórą, które jest wygodne w noszeniu i zapewnia dostęp powietrza do zaklejonego miejsca na ciele. Kleje hydrożelowe są również zazwyczaj łatwe do usunięcia i przez co pacjenci rzadko skarżą się na podrażnioną skórę [20,22,26,28-30]. Przed naklejeniem plastra należy upewnić się, że skóra jest czysta i sucha, zapewnia to bezpieczne i wygodne połączenie ze skórą. Użytkownik powinien również uważać, aby nie rozciągać plastra podczas jego nakładania, ponieważ może to spowodować utratę przyczepności warstwy klejącej do skóry [22,26,29].

Obecnie plastry ultrasonograficzne nie są ogólnodostępne dla lekarzy i pacjentów. Technologia ta wciąż znajduje się w fazie rozwoju i testów, dlatego dane na temat ich wykorzystania i potencjału są wciąż ograniczone. Mimo to, obecne wyniki badań wskazują na szerokie możliwości ich zastosowania bez stałej kontroli lekarza.

6. Rodzaje plastrów ultrasonograficznych i ich wykorzystanie

6. 1. Bezprzewodowe plastry USG

Docelowo plastry USG mają być bezprzewodowe, aby pacjenci mogli być zdalnie monitorowani w każdych warunkach. Urządzenie ma być dostępne w aptekach, co jeszcze bardziej usprawni zdalne monitorowanie. Pacjenci będą mogli zakupić kilka sztuk plastrów i przykleić w odpowiednich miejscach, a algorytm sztucznej inteligencji (ang. artificial intelligence AI), który jest opracowywany przez zespół naukowców Chonghe Wanga i Xiaoyu Chena, będzie interpretować dane przesłane z plastrów do smartphona ^[20,21]. Algorytm sztucznej inteligencji pozwalałby na zautomatyzowaną charakterystykę wyników z obrazów ultrasonograficznych, ekstrakcję informacji ilościowych lub predykcyjnych z obrazów ultrasonograficznych, co jest trudne do wykonania dla badającego, na podstawie obserwacji wizualnych ^[31].

Bezprzewodowe plastry ultrasonograficzne są zazwyczaj mniejsze i lżejsze niż ich przewodowe odpowiedniki, co sprawia, że są wygodniejsze dla użytkownika i można ich używać w dowolnym miejscu, dzięki czemu są idealne do monitorowania różnych parametrów fizjologicznych w czasie rzeczywistym ^[20,22]. Bezprzewodowe plastry ultrasonograficzne posiadają wbudowany moduł Bluetooth lub Wi-Fi, który pozwala na przesyłanie danych do urządzenia odbiorczego, na przykład do smartfona lub komputera. Te plastry zwykle korzystają z baterii lub innych źródeł zasilania, takich jak superkondensatory, do zasilania układów elektronicznych ^[20, 32].

Bezprzewodowe plastry ultrasonograficzne mogą mieć różne zastosowania w medycynie, w tym w diagnostyce, terapii i monitorowaniu stanu zdrowia pacjenta, nawet podczas jego codziennego funkcjonowania ^[20,21]. Na przykład, mogą być wykorzystane do monitorowania zmian w prędkości przepływu krwi, rytmu serca, aktywności mięśniowej, a także do ciągłego monitorowania pewnych stanów, takich jak gojenie się rany lub wzrost guza ^[22,26].

Kenny et. al w swojej pracy przedstawili możliwość wykorzystania plastrów na oddziałach intensywnej terapii do zdiagnozowania zastoinowej niewydolności serca i wstrząsu septycznego ^[26]. Podczas prowokacyjnego manewru np. pasywnego uniesienia nogi mierzone jest ciśnienie w prawym przedsionku serca oraz przepływy tętnicze ^[26]. Wzrost ciśnienia w prawym przedsionku z jednoczesnym niewielkimi zmianami w przepływie tętniczym oznacza utratę rezerwy obciążenia wstępnego, co jest typową cechą dla diagnozowanych stanów ^[26]. Bezprzewodowe plastry USG znacznie ułatwią

obrazowanie i umożliwią śledzenie pomiarów hemodynamicznych w czasie rzeczywistym, nawet podczas wykonywania manewrów prowokacyjnych [26].

6. 2. Bioadhezyjne plastry ultradźwiękowe (BAUS)

Bioadhezyjny plaster ultradźwiękowy (ang. Bioadhesive Ultrasound System BAUS) to rodzaj ultrasonograficznego plastra, który łączy w sobie cechy klasycznego plastra ultradźwiękowego oraz plastra bioadhezyjnego. Wang et al. przedstawili je w wydanej przez siebie pracy [20]. Jako plaster ultradźwiękowy, umożliwia przeprowadzenie fal przez skórę bez konieczności nakłuwania jej igłą, jednak w przeciwieństwie do tradycyjnych plastrów ultradźwiękowych, BAUS wykorzystuje specjalną warstwę bioadhezyjną, która pozwala mu przylegać do skóry przez dłuższy czas, bez ryzyka przemieszczenia się [20]. Bioadhezyjne plastry są zwykle stosowane w trakcie długotrwałego leczenia, ponieważ mogą przylegać do skóry na długi czas i uwalniać leki w sposób kontrolowany [33]. Bioadhezyjna warstwa BAUS jest wykonana z materiałów naturalnych, takich jak hydrolizowany kolagen, alginiany lub chitozan, dlatego plaster rzadziej powoduje reakcje alergiczne i inne działania niepożądane, które mogą wystąpić w przypadku stosowania innych typów plastra [34]. BAUS może być stosowany w wielu dziedzinach medycyny, w tym w diagnostyce obrazowej, terapii ultradźwiękowej i monitorowaniu stanu pacjenta. Na przykład do monitorowania prędkości przepływu krwi [35], stanu mięśni [23] i tkanki tłuszczowej, a także do diagnozowania schorzeń [36], takich jak choroby tarczycy [37] czy choroby nerek. Może być również stosowany w leczeniu chorób skóry, takich jak trądzik i łuszczyca [38].

Wang et. al opisują obrazy tętnicy y szyjnej wspólnej i żyły szyjnej wewnętrznej wykonane za pomocą BAUS [26]. Fakt, że kiedy zdrowy pacjent zmienia pozycję z pionowej na leżącą, podczas noszenia plastra, żyła szyjna zmienia kształt z zapadniętego na rozszerzony [26]. Naukowcy wiążą ten fakt ze zmianami ciśnienia w prawym przedsionku serca [26], co może powodować zaburzenia jego pracy.

Wang et al. zaprojektowali bioadhezyjne urządzenie oparte na ultradźwiękach. Dzięki hydrożelowej strukturze odpowiednio przylega ono do skóry i umożliwia komfortowe noszenie nawet przez 48 godzin [20,21]. Naukowcy przetestowali swój wynalazek na modelach sztucznej skóry oraz przeprowadzili badanie na 15 ochotnikach, którzy nosili urządzenia przez 48 godzin, nie doświadczając dyskomfortu. Podczas badania uczestnicy wykonywali różne aktywności, a urządzenie przeprowadzało ciągłe obrazowanie kilku

organów i tkanek, w tym naczyń krwionośnych, serca, mięśni, żołądka i płuc^[21]. Obrazowanie wykonywane przez urządzenie umożliwiało ocenę pracy narządów, uzyskany obraz był w odpowiedniej rozdzielczości. Wyniki badania potwierdziły przydatność plastrów w medycynie, co sugeruje naukowcom dalsze rozwijanie tej technologii.

7. Perspektywy na rozwój i wykorzystanie plastrów ultrasonograficznych w przyszłości oraz ich ograniczenia

Plastry ultrasonograficzne są technologią, która ma duże szanse na rozwój i szersze wykorzystanie w przyszłości. Dzięki swojej kompaktowości i wygodzie użycia mają przewagę nad tradycyjnymi urządzeniami ultrasonograficznymi w sytuacjach wymagających mobilności. Plastry umożliwiają wykonanie badania ultrasonograficznego samodzielnie przez pacjenta, w przypadku tradycyjnego aparatu USG obsługujący potrzebuje odpowiedniej wiedzy, aby ustawić i zorientować głowicę na powierzchni ciała pacjenta, a jakość obrazu w dużym stopniu zależy od stabilności ręki operatora^[22]. Sposób funkcjonowania urządzeń jest wciąż udoskonalany, jednak już na tym etapie można zauważyć ich liczne zalety. Przede wszystkim niewielki rozmiar plastrów ultradźwiękowych sprawia, że są one łatwe w użyciu^[21], a bezprzewodowa łączność z urządzeniem umożliwiającym interpretację, pozwala na wykonywanie badania na obszarach odległych lub o niedostatecznym zasięgu^[19]. Plastry ultradźwiękowe mogą być zintegrowane z innymi urządzeniami noszonymi, takimi jak smartwatche lub monitory zdrowia. Takie zintegrowanie może zapewnić bardziej kompleksowy obraz stanu zdrowia pacjenta, ponieważ zebrane dane obrazują tkankę w dłuższej perspektywie czasowej. Dają też możliwość monitorowania obrazu i stanu swojego zdrowia przez pacjenta^[20-22]. Postępy w technologii czujników i algorytmach przetwarzania obrazu mogą umożliwić plastram ultradźwiękowym dostarczanie obrazów o wyższej rozdzielczości i bardziej szczegółowych informacji diagnostycznych^[3]. Dzięki temu lekarz może bardziej precyzyjnie określić stan narządów pacjenta. Plastry mogą być używane do monitorowania i śledzenia postępu chorób przewlekłych lub do zapewnienia spersonalizowanych planów leczenia dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta^[35-38]. Za pomocą tradycyjnego aparatu USG byłoby to niemożliwe, ze względu na czas jaki pacjent musiałby spędzić na wykonywaniu badania. Co więcej, urządzenia ultradźwiękowe mogą mieć zastosowanie poza opieką zdrowotną, np. w dziedzinie medycyny sportowej lub fizykoterapii. Sportowcy mogą używać urządzenia podczas wykonywania

treningu i na bieżąco monitorować funkcję mięśni. Dzięki tym informacjom możliwe jest spersonalizowanie treningu w zależności od otrzymanych obrazów. W fizykoterapii plastry dają możliwość kontrolowania procesu regeneracji urazu i odpowiedniego dostosowania ćwiczeń rehabilitacyjnych ^[21,22,39].

Plastry ultrasonograficzne, mimo swoich licznych zalet, mają również pewne ograniczenia. Ze względu na klej, dzięki któremu urządzenie może być przyklejone do skóry, mogą one ją podrażniać lub wywołać reakcję alergiczną. Ze względu na zwiększoną ilość tkanki tłuszczowej, badanie za pomocą plastrów u osób otyłych może spowodować, że otrzymane dane będą niedokładne. Plastry używane są przede wszystkim w sytuacjach, podczas których specjalista nie może sprawować kontroli w trakcie trwania badania. To może sprawić, że plaster zostanie nieprawidłowo naklejony i zebrane dane uniemożliwią postawienie rzetelnej diagnozy. Ważnym ograniczeniem jest również ryzyko odklejenia się plastra podczas trwania badania. Jeżeli plaster odklei się przed zakończeniem pomiarów, badanie nie może zostać zakończone, ponieważ zebrane dane będą niekompletne ^[39,40]. Innym ważnym aspektem, który może mieć wpływ na powszechność używania plastrów ultrasonograficznych, jest ich koszt. Cena plastra ultradźwiękowego może się różnić w zależności od marki, modelu i funkcji. Istnieje ryzyko, że ze względu na cenę jedynie tańsze wersje plastrów będą refundowane i przez to wykorzystywane na większą skalę. Tańsze plastry mogą dostarczać obraz o gorszej rozdzielczości, co ograniczy znacznie możliwości urządzenia i wiarygodność dostarczanych przez nie danych ^[40,41].

Pomimo ograniczeń, plastry ultradźwiękowe dają bardzo obiecujące możliwości zastosowania w medycynie, w szczególności w monitorowaniu stanów przewlekłych, takich jak choroby serca oraz w dostarczaniu informacji zwrotnych w czasie rzeczywistym podczas zabiegów chirurgicznych ^[36,37]. Plastry ultradźwiękowe mogą zrewolucjonizować obrazowanie i diagnostykę medyczną oraz zapewnić pacjentom wygodniejsze i bardziej spersonalizowane opcje opieki zdrowotnej. Dalsze badania i rozwój w tej dziedzinie będą ważne dla uwolnienia ich pełnego potencjału ^[20,41].

8. Podsumowanie

Ultrasonografia jest powszechnie wykorzystywana w medycynie, w szczególności do diagnostyki schorzeń. W przeszłości, gdy badanie USG mogło być wykonane jedynie w pracowni diagnostycznej, niemożliwe było rozpoznanie choroby u osób przebywających na oddziale intensywnej terapii. Powstanie

aparatury umożliwiającej badanie przyłożkowe było wielkim krokiem dla tej dziedziny medycyny i umożliwiło zwiększenie szans na przeżycie wielu pacjentów. Rozwiązaniem okazały się bezprzewodowe plastry ultrasonograficzne opisane przed Wagnera w 2022 r. Umożliwiły one obrazowanie struktur wewnętrznych pacjenta ciągiem, nawet do 48 godzin. Opracowanie tego urządzenia medycznego stanowi duży krok naprzód w dziedzinie obrazowania medycznego, ponieważ oferuje ono wygodniejszy i mniej inwazyjny sposób monitorowania różnych procesów fizjologicznych. Mają one również potencjał, aby zrewolucjonizować sposób świadczenia opieki zdrowotnej, czyniąc ją bardziej wygodną, dostępną i opłacalną. Obserwując tak szybki rozwój urządzeń, bazujących na technologii ultradźwiękowej możemy spodziewać się kolejnych odkryć, które ułatwią pracę lekarzy, ale również pozwolą na łatwiejszy dostęp pacjentów do poszerzonej diagnostyki. Ultrasonografia to dziedzina medycyny, która ulega szybkiemu rozwojowi, mimo to tradycyjne aparaty ultrasonograficzne nie zostaną wyparte przez nowe rozwiązania. Współczesne technologie pozwolą jednak na zwiększenie użyteczności badania USG.

Referencje

- [1] Andruszkiewicz P, Sobczyk D. Ultrasonografia w intensywnej terapii. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2013;45(3):177-181. doi:<https://doi.org/10.5603/ait.2013.0036>
- [2] Jędrzejewska M, Jankowski P, Węcowski B. Podstawy obrazowania USG. Cz. 1. *Inżynier i Fizyk Medyczny*. 2014;(Vol. 3, nr 2):59-65. Accessed March 25, 2023. <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.baztech-dd7d5015-62ed-4af8-90ec-cdcc7743f07e>
- [3] Benacerraf BR. Filling of the Bladder for Pelvic Sonograms. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2003;22(3):239-241. doi:<https://doi.org/10.7863/jum.2003.22.3.239>
- [4] Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. Is a full bladder still necessary for pelvic sonography? *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2000;19(4):237-241. doi:<https://doi.org/10.7863/jum.2000.19.4.237>
- [5] Moore CL, Copel JA. Point-of-Care Ultrasonography. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(8):749-757. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmra0909487>

- [6] Kaszuba A. Ultrasonografia jako innowacyjna metoda diagnostyczna w pracy ratownika medycznego. *repozytoriumkaedupl*. Published online June 8, 2016. Accessed March 25, 2023. <https://repozytorium.ka.edu.pl/handle/11315/6850>.
- [7] Atkov Oy, Bednenko VS, Fomina GA. Ultrasound techniques in space medicine. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1987;58(9 Pt 2):A69-73. Accessed March 25, 2023. <https://europepmc.org/article/med/3675508>.
- [8] O’Leary K. A wearable ultrasound patch. *Nature Medicine*. Published online August 11, 2022. doi:<https://doi.org/10.1038/d41591-022-00084-2>.
- [9] Wang C, Chen X, Wang L, et al. Bioadhesive ultrasound for long-term continuous imaging of diverse organs. *Science*. 2022;377(6605):517-523. doi:<https://doi.org/10.1126/science.abo2542>.
- [10] Pustelny S. Jak zajrzeć do wnętrza człowieka. https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/bitstream/handle/item/253370/pustelny_jak_zajrzec_do_wnetrza_czlowieka_2008.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Accessed 2008.
- [11] Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, 2nd edition. *www.ostigov*. Published online January 1, 1988. Accessed October 3, 2022. <https://www.osti.gov/biblio/5081594>.
- [12] Zygmint G, Grzegorz M, Kumar AA, Tomasz G. Ostre choroby jamy brzusznej – podstawy diagnostyki w aspekcie praktyki lekarza rodzinnego: Semantic Scholar. *Family Medicine & Primary Care Review*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Ostre-choroby-jamy-brzusznej-%E2%80%93-podstawy-diagnostyki-Zygmint-Grzegorz/b3d460138f60787ac72b39c71d9a7326066b95b6>. Published January 1, 1970. Accessed March 26, 2023.
- [13] Leighton TG. What is ultrasound? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2007;93(1):3-83. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.026>.
- [14] Wicha J, Tomczyk M, Prystupa A, et al. Ultrasonografia jamy brzusznej i cholangiografia MR w diagnostyce chorób dróg żółciowych. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2015;9(2):133-135. Accessed March 25,

2023. https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/42315.
- [15] Czyżak K, Łopuska M, Sobocińska A, et al. Diagnostyka Obrazowa U Kobiet W Ciąży Diagnostyka Obrazowa U Kobiet W Ciąży. Accessed March 25, 2023. <https://ppm.umb.edu.pl/docstore/download/UMBf069f7fa7c9c4154bb85a48c058a2cc7/0000067204-wcag.pdf>.
- [16] Kida M, Kawaguchi Y, Miyata E, et al. Endoscopic ultrasonography diagnosis of subepithelial lesions. *Digestive Endoscopy*. 2017;29(4):431-443. doi:<https://doi.org/10.1111/den.12854>.
- [17] Sivyer P. Pelvic Ultrasound in Women. *World Journal of Surgery*. 2000;24(2):188-197. doi:<https://doi.org/10.1007/s002689910032>.
- [18] Chhem RK, Kaplan PA, Dussault RG. Ultrasonography of the musculoskeletal system. *Radiologic clinics of North America*. 1994;32(2):275-289. Accessed March 25, 2023. <https://europepmc.org/article/med/8140227>.
- [19] Cassola N;Baptista-Silva JC;Nakano LC;Flumignan CD;Sesso R;Vasconcelos V;Carvas Junior N;Flumignan RL; Duplex ultrasound for diagnosing symptomatic carotid stenosis in the extracranial segments. The Cochrane database of systematic reviews. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35815652/>. Accessed March 26, 2023.
- [20] Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided Tumor Ablation: Standardization of Terminology and Reporting Criteria—A 10-Year Update. *Radiology*. 2014;273(1):241-260. doi:<https://doi.org/10.1148/radiol.14132958>.
- [21] Yasuda K, Mukai H, Nakajima M. Endoscopic Ultrasonography Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 1995;5(4):699-712. doi:[https://doi.org/10.1016/s1052-5157\(18\)30391-x](https://doi.org/10.1016/s1052-5157(18)30391-x).
- [22] Tan P, Lu N. Seeing inside a body in motion. *Science*. 2022; 377(6605):466-467. doi:<https://doi.org/10.1126/science.adc8732>.
- [23] Saha T, Fang J, Yokus MA, et al. A Wearable Patch for Prolonged Sweat Lactate Harvesting and Sensing. 2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology

- Society (EMBC). Published online November 1, 2021. doi:<https://doi.org/10.1109/embc46164.2021.9630881>.
- [24] Kenny JÉS. Functional Hemodynamic Monitoring With a Wireless Ultrasound Patch. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021;35(5):1509-1515. doi:<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.01.040>.
- [25] Zambelli D, Prati F. Ultrasonography for pregnancy diagnosis and evaluation in queens. *Theriogenology*. 2006;66(1):135-144. doi:<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.04.004>.
- [26] Kenny JÉS, Munding CE, Eibl AM, Eibl JK. Wearable ultrasound and provocative hemodynamics: a view of the future. *Critical Care*. 2022;26(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s13054-022-04206-7>.
- [27] Hamelmann P, Mischi M, Kolen A, van Laar J, Vullings R, Bergmans J. Fetal Heart Rate Monitoring Implemented by Dynamic Adaptation of Transmission Power of a Flexible Ultrasound Transducer Array. *Sensors*. 2019;19(5):1195. doi:<https://doi.org/10.3390/s19051195>.
- [28] Kenny JS;Munding CE;Eibl JK;Eibl AM;Long BF;Boyes A;Yin J;Verrecchia P;Parrotta M;Gatzke R;Magnin PA;Burns PN;Foster FS;Demore CEM; A novel, hands-free ultrasound patch for continuous monitoring of quantitative Doppler in the carotid artery. *Scientific reports*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833288/>. Accessed March 26, 2023.
- [29] Lee SM, Lee T, Kim H, et al. Calcium-Modified Silk Patch as a Next-Generation Ultrasound Coupling Medium. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2021;13(47):55827-55839. doi:<https://doi.org/10.1021/acsami.1c16735>.
- [30] Ma Z, Bao G, Li J. Multifaceted Design and Emerging Applications of Tissue Adhesives. *Advanced Materials*. 2021;33(24):2007663. doi:<https://doi.org/10.1002/adma.202007663>.
- [31] Park SH. Artificial intelligence for ultrasonography: unique opportunities and unique challenges. *Ultrasonography*. Published online November 3, 2020. doi:<https://doi.org/10.14366/usg.20078>.

- [32] Hassan, M. A. A. A review of wireless technology usage for Mobile Robot Controller. https://www.researchgate.net/publication/232613949_A_Review_of_Wireless_Technology_Usage_for_Mobile_Robot_Controller. Accessed March 26, 2023.
- [33] Asati S, Jain S, Choubey A. Bioadhesive or Mucoadhesive Drug Delivery System: A Potential Alternative to Conventional Therapy. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(4-A):858-867. doi:<https://doi.org/10.22270/jddt.v9i4-A.3708>.
- [34] Brahmabhatt D. Bioadhesive drug delivery systems: Overview and recent advances. *International Journal of Chemical and Life Sciences*. 2017;6(3):2016. doi:<https://doi.org/10.21746/ijcls.2017.3.1>.
- [35] Shandhi MdMH, Hersek S, Fan J, et al. Wearable Patch-Based Estimation of Oxygen Uptake and Assessment of Clinical Status during Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(11):948-958. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.014>.
- [36] Hussain S, Rahman A, Abbasi T, Aziz T. DIAGNOSTIC ACCURACY OF ULTRASONOGRAPHY IN ACUTE APPENDICITIS. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2014;26(1):12-17. Accessed March 25, 2023. <http://www.demo.ayubmed.edu.pk/index.php/jamc/article/view/1618>.
- [37] Chaudhary V, Bano S. Imaging of the thyroid: Recent advances. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(3):371. doi:<https://doi.org/10.4103/2230-8210.95674>.
- [38] Migda B, Mlosek RK, Słapa R. Ultrasonografia klasyczna i wysokich częstotliwości w diagnostyce chorób i patologii skóry. https://www.usg.com.pl/ptu/dat/attach/36_kwartalnik47small.pdf#page=68. Published 2011.
- [39] Current Topics. *Glasgow Med J*. 1926;105(4):298-306.
- [40] Chen X, Cheng X, Zhang S, Wu D. ADAMTS13: An Emerging Target in Stroke Therapy. *Front Neurol*. 2019;10:772. Published 2019 Jul 17. doi:10.3389/fneur.2019.00772.

- [41] Kon YC, Ping Lim BS, Lee Y, Aw SE, Yoke Wong YK. Agoitrous Graves' Hyperthyroidism with Markedly Elevated Thyroid Stimulating Immunoglobulin Titre displaying Rapid Response to Carbimazole with Discordant Thyroid Function. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. 2020;35(2):224-232. doi:<https://doi.org/10.15605/jafes.035.02.13>

INNOWACJE W POWŁOKACH IMPLANTÓW MEDYCZNYCH KLUCZEM DO PRAWEJ OTEOINTEGRACJI

Rafał Kołodziej¹, Patrycja Piłat², Małgorzata Dyka², Zuzanna Kasieczka²

1. Studenckie Koło Naukowe Patomorfologii przy Katedrze Nauk Morfologicznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Wraz ze starzeniem się społeczeństwa rośnie liczba wykonywanych zabiegów alloplastyki. Część pacjentów będzie wymagała rewizji endoplastyki z powodu komplikacji, jak zakażenia czy obluzowania. Rozwiązaniem może być zastosowanie nowoczesnych technologii w tworzeniu funkcyjnych powłok na powierzchni implantu. Powłoka implantu pełni kilka funkcji. Z jednej strony zwiększa wytrzymałość implantu oraz zapewnia jego bezawaryjność, z drugiej umożliwia prawidłowy przebieg procesu osteointegracji. Najnowsze badania nad powłokami stawiają nacisk na właściwości antyseptyczne powłoki oraz zapewnienie dobrej powierzchni przylegania do kości co zapewnia przyspieszenie procesu osteointegracji. Efekty te są możliwe dzięki zastosowaniu: nanopowłok, jonów metali zaimplementowanych w powłoki, czynników biologicznych i immunologicznych modulujących działanie komórek organizmu oraz materiałów biologicznie czynnych. Uwagę badaczy skupiają również powłoki kombinowane, prezentujące wieloczynnikowe, inteligentne działanie zdolne do uwalniania czynników przy odpowiednich warunkach po wszczepieniu w ciało. W pracy skupiono się na przedstawieniu najważniejszych metod ich sporządzania, procesu integracji implantu z kością tj. osteointegracji, oraz przedstawienia najnowszych zdobyczy inżynierii biomateriałowej w tej dziedzinie.

Słowa kluczowe: implant, powłoka, osteointegracja, ortopedia

Abstract: As the population ages, the number of alloplasty procedures is growing. Some patients will require revision endoplasty due to complications such as infection or aseptic loosening. The solution may be the use of modern technology in creating functional coatings on the implant surface. The implant coating serves several functions. On the one hand, it increases the durability of the implant and ensures its failure-free operation; on the other hand, it enables the proper course of the osteointegration process. The latest research on coatings emphasizes the antiseptic properties of the coating as well as providing a good surface of adhesion to the bone, which accelerates the process of osteointegration. These effects are possible

thanks to the use of: nano-coatings, metal ions implemented into coatings, biological and immunological factors modulating the activity of body cells and biologically active materials. Combination coatings, presenting multifactorial, intelligent effects capable of releasing agents under appropriate conditions after implantation in the body, are also attracting the attention of researchers. The paper focuses on presenting the most important methods of their preparation, the process of integrating the implant with the bone, i.e. osteointegration, and presenting the latest achievements of biomaterial engineering in this field.

Keywords: Implant, coating, osteointegration, orthopedics

1. Wstęp

Wraz ze starzeniem społeczeństwa wzrasta ryzyko urazów ortopedycznych, których leczenie będzie wymagać użycia implantu bądź endoprotezy. W samym 2019r. przeprowadzono w Polsce ponad 94 tysiące alloplastyki stawów ^[1]. Nie są to zabiegi pozbawione powikłań. Według dziesięcioletnich obserwacji przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, około 10% endoprotez będzie wymagało zabiegu rewizji ^[2], co pokrywa się z ilością zabiegów przeprowadzonych w Polsce, których liczba w 2019 r. wyniosła prawie 7 tysięcy. Jak donoszą Delanois i wsp. w Stanach Zjednoczonych w okresie 2009-2013 r. spośród ponad 300 tysięcy obserwowanych przypadków najczęstszymi powodami odrzucenia protezy stawu kolanowego były infekcje (20.4%) oraz obluźowanie endoprotezy (20.3%) ^[3]. Zapobiegnięcie takim powikłaniom wydaje się być najważniejszym elementem długoterminowego sukcesu alloplastyki. Kluczem do rozwiązania obecnych powikłań w tej dziedzinie mogą okazać się zdobycze nowoczesnych technologii materiałowych i bioinżynierii w postaci powłok nanoszonych na endoprotezę.

Powłoką nazywamy materiał naniesiony na protezę w celu poprawy jej właściwości, m.i.: biokompatybilności, odporności na zużycie i korozję, antyseptyki, osteointegracji. Celem najnowszych badań jest wytworzenie powłoki przyspieszającej regenerację uszkodzonej tkanki kostnej, zapewniającej aseptykę miejsca implantacji oraz dobry zrost implantu z tkanką kostną przy jednoczesnym podobieństwie powłoki do struktury kości ^[4]. Stworzenie powłoki spełniającej wszystkie te aspekty spowoduje mniejsze ryzyko zabiegowe, przyczyni się do przyspieszenia rekonwalescencji i poprawy mobilności pacjenta, co pozytywnie wpłynie na jego życie. Celem niniejszej pracy jest przeprowadzenie przeglądu literatury oraz przedstawienie najważniejszych informacji

na temat stosowanych obecnie oraz najnowszych osiągnięć w rozwoju powłok przyczyniających się do lepszej integracji implantu z kością.

2. Procesy i metody w wytwarzaniu powłok

2.1. Proces osteointegracji

Jednym z niezbędnych czynników do prawidłowego zrostu implantu z tkanką kostną jest osteointegracja. Pojęcie osseointegracji zostało po raz pierwszy użyte przez szwedzkiego ortopeda Per-Ingvar Brånemark w 1952 r. Podczas eksperymentów na modelu króliczym zauważył, że zastosowany metal - tytan zrósł się z tkanką kostną na tyle silnie, że niemożliwym było usunięcie implantu ręcznie ^[5]. Od tamtego czasu definicja ulegała zmianom i dzisiaj przedstawia się ją jako: *bezpośredni kontakt żywej tkanki kostnej z implantem możliwy do zaobserwowania pod mikroskopem świetlnym* ^[6]. Na ten proces składają się tworzenie tkanki kostnej de novo na powierzchni implantu tzw. osteokondukcja oraz osteoindukcja, czyli tworzenie zawiązków kości z komórek macierzystych w miejscu uszkodzenia kości ^[7].

Proces regeneracji i integracji rozpoczyna się już podczas chirurgicznego wstawiania protezy, gdzie uszkodzenia tkanek aktywują kaskadę reakcji immunologicznych, prowadząc do uwolnienia mediatorów wzrostu, ECM oraz komórek mezenchymy promujących proliferację i różnicowanie komórek, depozycję ECM, tworzenie nowych naczyń krwionośnych i regenerację uszkodzonej tkanki. W pierwszych godzinach po zabiegu można obserwować powstanie ziarniny i aktywację osteoklastów, a w pierwszych dniach od zabiegu napływ makrofagów, unaczynienie tkanki i migrację komórek macierzystych do miejsca uszkodzenia. Napływające komórki macierzyste osiadają na powierzchni kości i implantu, będąc prekursorem nowej tkanki kostnej. Dalszą część osteointegracji obejmuje powstanie tkanki kostnej włóknistej na granicy z implantem, co stanowi rusztowanie dla dalszego procesu tworzenia kości. Następnym elementem procesu regeneracji jest przekształcenie w tkankę kostną blaszkowatą, aby po 12 tygodniach osiągnąć dojrzałość i zostać całkowicie zastąpioną tkanką kostną bełczkowatą z wykształconymi jamkami i kanałami ^[8]. Proces ten jest podatny na sterowanie z zewnątrz, co można wykorzystać przy projektowaniu nowoczesnych powłok implantów ^[9].

2.2. Tytan jako materiał stosowany w alloplastyce

Tytan (Ti) i jego stopy (najczęściej używanym stopem w zastosowaniach medycznych jest stop tytanu nr 5- Ti6Al4V) są najczęściej używanymi metalami do produkcji endoprotez. Idealnymi cechami które powinien prezentować wszczep są: a) stabilność mechaniczna pod obciążeniami, b) cechy ułatwiające osteointegrację, c) biokompatybilność, d) aseptyczność, e) porowatość pozwalającą na wrastanie tkanki i naczyń, f) minimalne luki pomiędzy powierzchniami rzędu 10-50 mikrometrów, g) niezawodność oraz h) cena ^[4,10]. Ti spełnia wymagania mechaniczne oraz biologiczne, jest odporny na korozję oraz niskotoksyczny ^[11]. Jednakże powierzchnia tytanu charakteryzuje się słabą osteointegracją i brakiem właściwości antyseptycznych. Negatywne cechy powierzchni implantu Ti stara się zminimalizować zastosowaniem powłok.

2.3. Metody wytwarzania powłok

Istnieje wiele metod obróbki powierzchni tytanowych implantów. Metody dzielą się między nadanie porowatej powierzchni poprzez depozycję materiału lub

2.3.1. Powłoki porowate

Nadanie porowatości powierzchni implantu to jeden z kluczowych czynników potrzebnych do mocnego zrostu z kością ^[12]. Istnieje cała gamma metod do przygotowania porowatości. Obecnie stosowanymi metodami są: ultra-grain refinement ^[13], Physical Vapor Deposition (PVD) ^[14], Micro-Arc Oxidation (MAO) ^[15], metody elektrochemiczne, trawienie kwasem lub ługami, oraz obróbka maszynowa jak piaskowanie. Ostatnimi laty technologia MAO cieszy się dużym zainteresowaniem świata naukowego dzięki relatywnie prostemu procesowi możliwego do kontroli. Proces MAO powoduje wytworzenie ceramicznej powłoki składającej się z wapnia i fosforu (CaP) o porowatej strukturze. Z powodu tendencji do pęknięcia powłoki. Najczęściej stosowana jest modyfikacja procesu poprzez kilkukrotne powtórzenie MAO ^[16] i końcową obróbkę termiczną ^[17].

Druk 3D zyskuje coraz większą uwagę dzięki rozwojowi technologii druku metalu. PBF (Powder Bed Fusion), selective laser melting (SLM) czy EB (electron Beam) są metodami druku stosowanymi w tworzeniu implantów. Metody te znajdują liczne zastosowania w konstrukcji implantów

medycznych ^[18]. W tym procesie każdy parametr jest możliwy do kontroli przez operatora, co umożliwi pełną kontrolę nad porowatością i strukturą ^[19], a na podstawie obrazowania radiologicznego można stworzyć dokładne modele implantów dostosowane pod pacjenta ^[20]. Co więcej, powierzchnia gotowego elementu może zostać poddana pokryciu różnorodnymi powłokami. Dodatkową zaletą tej metody jest jej przystępna cena i szybkość produkcji ^[18]. W fazach wstępnych badań jest technika ultrasonically nanocrystal surface modification [UNSM] dająca mikro i nanostruktury zapewniające bioaktywność oraz krystaliczną strukturę powłoki przyspieszającą osteointegrację ^[21].

2.3.2. Powłoki biologicznie czynne

Porowatość implantu nie jest wystarczająca do prawidłowego zrostu implantu z kością. Tytan lub jego stopy we wczesnej fazie osteointegracji wykazują słabe właściwości osteoindukcji. Prowadzi to do powstania tkanki włóknistej między powierzchnią implantu, a kością co przełoży się na słabsze związanie i jego osiadanie lub obluźowanie. Ruchomość implantu może prowadzić do zapalenia, a w konsekwencji do konieczności jego wymiany. Co więcej w przestrzeniach, w których nie doszło do związania implantu z kością mogą rozwijać się bakterie ^[4]. Aby zwiększyć biokompatybilność i przyspieszyć proces osteointegracji stosuje się powłoki biologicznie czynne. Poprzez techniki elektrochemiczne lub zastosowanie nośników, jak hydrożel pokrywa się wcześniej przygotowaną, porowatą powłokę implantu. Obecnie wykorzystywanymi materiałami bioaktywnymi są HA (hydroksyapatyt), chitosan, hydrożel oraz nanotubule (TNT). Spośród różnych metod hydrożel i TNT są przedmiotem licznych badań, gdzie wykorzystuje się ich właściwości tj. nośniki antyseptyków, czynniki immunomodulujące oraz czynniki przyspieszające różnicowanie i wzrost tkanki kostnej. Dodatkową zaletą jest Nano powierzchnia takich powłok faworyzująca osteoindukcję i osteointegrację implantu.

3. Powłoki wspomagające osteointegrację

Powłokami wspomagającymi procesy osteointegrację poprzez osteoindukcję i osteokondukcję są wszystkie powłoki oddziałujące na poprawę tworzenia nowej tkanki kostnej w pobliżu implantu. Efekt ten można otrzymać poprzez nadanie powierzchni struktury lub implementację biologicznie czynnych środków na powierzchnię implantu.

3.1. Porowatość wspomaga proces osteoindukcji

Najprostszą i najczęściej stosowaną metodą jest stworzenie porowatej powłoki na powierzchni implantu. Przy tworzeniu porowatości musi zostać uwzględnione kilka czynników: a) wielkość porów [22], b) procentowy udział porowatość^[18] i c) mikro i nano struktura powierzchni [23,24]. Spełnienie tych wymogów zapewni dobry kontakt kości z implantem. Zapewni możliwości wrastania tkanki kostnej w implant i waskularyzacji. Wspomniana powyżej technologia MAO wykorzystuje wapń i fosfor będącymi naturalnymi składowymi macierzy pozakomórkowej kości, co przyczynia się do biokompatybilności powłoki. Dodatkowo przy użyciu odpowiednich proporcji wapnia do fosforu można pobudzić osteoklasty Do różnicowania poprzez modulację szlaków RANKL-RANK oraz NF-κB polepszając osteointegrację [25].

Przyszłościową metodą tworzenia porowatej powłoki CaP może okazać się metoda przedstawiona przez Jian i wsp. W swoich badaniach nad powłoką CaP posłużyli się technologią MAO. Oprócz roztworu fosforanu wapnia ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), standardowo używanego przy tworzeniu powłok CaP badacze wykorzystali kwas EDTA. Rezultatem była cienka powłoka CaP. Testy przeprowadzone in vitro w symulowanych płynach ustrojowych oraz in vivo na modelu króliczym potwierdziły zdolność powłoki do osteointegracji przy braku cytotoksyczności dla komórek tkanki i zachowaniu właściwości antykorozyjnych dla implantu. Badacze zwrócili również uwagę na biodegradowalność powłoki [26].

Implanty stworzone metodą druku 3D to nowoczesne rozwiązanie w tworzeniu powłok. Zhang i wsp. Przy zastosowaniu druku 3D stworzyli szorstkie rusztowania ze stopu Ti6Al4V które zostały pokryte powłokami z fosforanu β-triwapnia (β-TCP) oraz porowatego bioaktywnego szkła (MBG). Badania na modelu króliczym pokazały, że połączenie struktury uzyskanej przez druk 3D z powłoką stymulującą osteointegrację zwiększa ilość powstającej tkanki kostnej dzięki możliwości powstawania nowych naczyń krwionośnych wewnątrz rusztowania, co poprawia wzrost tkanki w implant [27].

3.2. Powłoki z nanostrukturami

W ostatnim czasie wykazano, że wiele nanostruktur m.in: nanotubule i nanokryształy na powierzchni implantu mają wpływ na osteointegrację. Hydroksyapatyt (HA) to szeroko używany związek w cementach kostnych oraz powłokach. Powodem tego jest niemal identyczny skład jak MCU tkanki

kostnej. Hydroksyapatyt wykazuje strukturę nanokrystaliczną. Dzięki tym cechom powłoki wykonane przy jego użyciu mają ponadprzeciętne właściwości osteokondukcyjne i osteointegracyjne [28]. Sam Hydroksyapatyt może zostać użyty, jako nośnik substancji wspomagających kościotworzenie, jak jony metali. Nanotubule są cylindrycznymi tworami, które nie tylko zwiększają powierzchnię styczną implantu, ale mogą również posłużyć jako nośnik substancji takich jak: HA, antybiotyki czy czynniki wzrostu. Shin i wsp. przeprowadzili badania nad powłoką z nanotubulami stworzonymi z tlenku grafenu (GO). Wykazano, iż powłoka z GO cechuje się właściwościami osteoindukcyjnymi *in vitro* oraz przyspiesza osteointegrację *in vivo* [29]. Inną metodą możliwą do wykorzystania jest anodyzacja. Yao i wsp. stworzyli nanotubule z tlenku tytanu TiO₂ (TNT) na powierzchni tytanowej i stopu Ti6Al4V. Następnie nanotubule zostały pokryte CaP i hydroksyapatytem (HA). Badania *in vitro* na osteoblastach wykazały większą proliferację komórek w obrębie mikrotubul o większej zawartości CaP i HA [30]. Innej grupie badaczy poprzez użycie procesu MAO udało się uzyskać TNT na powierzchni β -Ti. Powstała w ten sposób powłoka rutile-phase-dominant MAO TiO₂ (R-TiO₂) promująca postawanie hydroksyapatytu i osteointegrację implantu z tkankami. Potwierdzają to testy *in vitro* oraz *in vivo* na modelu króliczym [31].

W ostatnim czasie wykazano również, że nanowzory na powłoce mogą przyczynić się do zwiększonej proliferacji osteoblastów i tym samym lepszego wzrastania tkanki kostnej. Li i wsp. zainspirowani światem zwierzęcym stworzyli nanopowłokę przy użyciu lasera na powierzchni stopu Ti6Al4V. Powłoka ta zwiększyła powierzchnię dostępną dla osteoblastów zwiększając przy tym możliwości wrastania kości w implant [32].

Innej grupie badaczy pod przewodnictwem Zhu udało się stworzyć nanowzór plastra miodu na powierzchni powłoki TiO₂ o działaniu immunomodulującym. W testach wykazano, że nanowzór o rozmiarze 90 nm. Ma zdolność do aktywacji makrofagów typu m2 i może pobudzać je do ekspresji CD206, interleukiny 4 i 10 oraz białka morfotycznego kości. Ostatecznym potwierdzeniem zdolności powłoki nanowzoru do polepszenia osteogenezy były testy *in vivo* oraz *in vitro* potwierdzające skuteczność rozwiązania [33].

3.3. Powłoki wzbogacone o osteogeniczne jony metali

Włączenie w strukturę powłoki jonów o właściwościach osteogennych jak K, Ca, Zn, Sr może przyczynić się do większego zintegrowania implantu z kością [34].

W świetle ostatnich badań stront [Sr] jest obiecującym kandydatem do zastosowania w powłokach. Badanie z udziałem powłoki wykorzystującej jony strontu oraz cynku naniesione poprzez depozycję plazmy na powierzchnię implantu tytanowego wykazało synergistyczne działanie dwóch pierwiastków w indukcji kościotworzenia oraz waskularyzacji *in vivo* w modelu szczurzym. Badania zostały przeprowadzone na grupie szczurów wykazujących osteoporozę. Tym samym pokazując dalsze możliwości rozwoju powłok w leczeniu ubytków kości w przebiegu tej choroby [35].

Brak unerwienia w regenerującej się tkance kostnej może przedłużać proces gojenia i zrastania tkanki z implantem. Zhao i wsp. postanowili wykorzystać potas do stworzenia powłoki potassium titanate nanorod-decorated titanium oxide ($K_2Ti_6O_{13}-TiO_2$) na powierzchni implantu. Powłoka wykazała się właściwościami osteoindukcyjnymi. Dzięki zastosowaniu nanostruktur na powierzchni powłoki, ale również jonów K^+ oddziałujących na nerwowe komórki macierzyste, przyspieszając tym samym rozwój sieci nerwowej [36].

3.4. Powłoki o właściwościach immunomodulujących

Reakcja zapalna jest jednym z powodów nieprawidłowego zrostu implantu z kością. Stan zapalny promuje polaryzację makrofagów M1, spowalniając regenerację kości. Aby przezwyciężyć układ odpornościowy naukowcy pracują nad zastosowaniem czynników immunomodulujących w powłokach. Rozwiązaniem może okazać się zastosowanie powłoki z zaimplantowaną interleukina 4. Yin i wsp. w celu opóźnienia uwolnienia interleukiny przygotowali powłokę o nanostrukturze TNT wypełnioną IL-4 następnie przykrytą powłoką z alginatu i chitostanu. W procesie zapalenia makrofagi typu M1 produkują tkankę włóknistą niekorzystną w osteointegracji natomiast makrofagi typu M2 zmniejszają odczyn zapalny i indukują osteogenezę. Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* na modelu szczurzym wykazano lepszą zdolność powłoki z il-4 do przełączenia makrofagów z typu M1 do typu M2 faworyzującego regenerację tkanki kostnej i przyspieszającego osteointegrację [37]. Ran Yan i wsp. podali, że użycie jonów strontu, wykazujących działanie immunomodulacyjne i również znajduje zastosowanie w tworzeniu powłok immunomodulacyjnych. Przeprowadzili serię testów z powłoką oprószoną jonami strontu. Przygotowano implanty pokryte powłoką TiO_2 o strukturze nanoprętów, pokrytymi roztworem Sr^{+} o różnych stężeniach. Następnie oceniono wpływ Sr^{+} na kolonie makrofagów i osteocytów *in vitro* oraz integrację implantu *in vivo* w modelu szczurzym. Wyniki obserwacji wykazały indukcję

przełączenia typu makrofagów z M1 do M2, jak i promocję wydzielania cytokin i czynników wzrostu w obecności jonów Sr⁺. Przełożyło się to na polepszoną osteointegrację implantu z tkankami [38].

3.5. Powłoki z biologicznymi czynnikami osteogenicznymi

Pomóc przyspieszyć wzrost i dojrzewanie tkanki kostnej w obrębie implantu może dostarczenie komórek macierzystych w powłoce. Komórki macierzyste tkanki kostnej (BMSC) są najczęściej używanymi komórkami w bioinżynierii i grają jedną z kluczowych ról w regeneracji tkanki [39]. Dlatego stały się przedmiotem badań nad wykorzystaniem ich w powłoce stymulującej osteointegrację. Zhao i wsp. przygotowali tytanowe rusztowania z porowatą powłoką w technologii druku 3D w którego pory wprowadzili hydrożelowe kapsydy wypełnione BMSC i mezenchymalnymi komórkami macierzystymi [MSC]. Tak przygotowane implanty wprowadzono do króliczych piszczeli i przeprowadzono ocenę wzrostu kości w 2, 6 i 14 tygodniu po implantacji. Implanty zawierające powłokę z BMSC i MSC wykazały najlepszą i najszybszą osteointegrację wraz z dużą ekspresją genów osteogenicznych jak geny osteokalcyny, ALP, czynnika wzrostu naczyń (VEGF) oraz czynnika indukowanego hipoksją 1 (HIF1a). Dodatkowo zaobserwowano zwiększony przyrost tkanki kostnej w miejscu implantacji oraz wytworzenie naczyń krwionośnych w mikrostrukturze rusztowania [40].

Drugą strategią, z którą wiązana jest przyszłość w powłokach stymulujących wzrost jest wprowadzenie do powłoki czynników stymulujących wzrost tkanki. Białka morfogeniczne kości [BMP] są kandydatami do integracji w nowoczesne powłoki, co więcej mają udowodniony wpływ na wczesną osteoindukcję i mineralizację kości [41].

Nemcakova i wsp. Nanieśli na płytki i śruby ze stopu Ti6Al4V nanokrystaliczną powłokę diamentu (NCD) wzbogaconą o BPM-7 przez fizyczną absorpcję na jej powierzchni. Badania *in vitro* przy użyciu komórek hFOB 1.19 wykazały wyraźną mineralizację macierzy pozakomórkowej i dojralsze komórki osteogeniczne w próbie z powłoką NCD wzbogaconą o BPM-7 niż w samej powłoce NCD. Dalsze badania *in vivo* na modelu króliczym potwierdziły wyniki prób *in vitro* wykazując większy przyrost nowej tkanki kostnej [42].

4. Powłoki antyseptyczne

Jednym z głównych powikłań alloplastyki jest zakażenie, które niesie ze sobą ryzyko rewizji implantu, ale również zagrożenie życia pacjenta. Obecnie stosowane materiały są podatne na kolonizację bakterii w szczególności na *S. aureus*. Co więcej systemowe leczenie antybiotykami może nie być skuteczne z powodu wytworzenia biofilmu utrudniającego przenikanie antybiotyków do miejsca infekcji, ograniczając metody leczenia. Wydaje się zatem, że idealna powłoka aseptyczna powinna działać w momencie kontaktu z patogenami lub tworzyć warstwę uniemożliwiającą adhezję do implantu [43]. Z tego powodu aseptyczne powłoki stały się tematem poszukiwań zespołów badawczych z całego świata.

4.1. Wzbogacanie powłok o metale wykazujące działanie aseptyczne

Jedną z metod zapewnienia aseptyki jest użycie jonów niektórych metali jak Ag^+ , Cu^+ , Zn^+ . Z racji wzrastającej oporności bakterii na antybiotyki [44], jony metali są kandydatem do zapewnienia długotrwałej aseptyki implantu. Niektóre jednak, jak jony Ag^+ wykazują dużą cytotoksyczność [45]. W celu zniesienia cytotoksyczności jonów srebra Chuchu Guo i wsp. opracowali powłokę kompozytową składającą się z kilku warstw: poli-L-lizyny (PLL)/algianianu sodu (SA)/PLL wzbogaconą o polidopaminę i nanocząsteczki srebra (AgNP). Tak przygotowana powłoka została poddana testom *in vitro* z bakteriami *S. aureus* i *S. mutans*, dodatkowo w celu oceny osteointegracji próbki zanurzono w symulowanych płynach ustrojowych na 7 dni. Wyniki wykazały dobre właściwości hamujące wzrost bakterii poprzez stałe uwalnianie jonów Ag^+ , dodatkowo powłoka PLL/SA/PLL wykazała dobre właściwości osteointegracyjne przy braku cytotoksyczności ze strony jonów srebra. Zastosowanie mechanizmu redukcji Ag^+ do srebra metalicznego poprzez dopaminę było powodem braku cytotoksyczności przy zachowaniu efektu bakteriobójczego. Ten mechanizm jest kandydatem do dalszych testów *in vivo* [46]. Badania prowadzone przez Oleshko i wsp. w 2020 r. nad wykorzystaniem procesu PEO (Plasma Electric Oxidation) z AgNP. Poprzez depozycję plazmy powstała gruba warstwa ceramiczna wzbogacona o AgNP. Tak przygotowana powłoka wykazała właściwości przeciwbakteryjne dzięki stałemu uwalnianiu jonów Ag^+ w niskiej dawce przy wysokiej biokompatybilności oraz zwiększonej produkcji kolagenu *in vitro*. Badacze zwrócili również uwagę na możliwość dostosowania porowatości powierzchni w tej metodzie poprzez zmianę napięcia

prądu podczas PEO [47]. Innym sposobem na osiągnięcie efektu bakteriobójczego bez wywołania cytotoksyczności jest regulacja stężenia substancji przeciwbakteryjnej. W swoich próbach Wang i wsp. przeprowadzili serię badań nad powłokami z polidopaminy z AgNP w różnych stężeniach (0,01/ 0,1 mg) i przy różnych pH (4/7/10). Wyniki pokazały, że grupa pH10/0,1 wykazała największą bakteriostatyczność przy biokompatybilności, dodatkowo umożliwiając osteointegrację implantu przy zakażeniu bakteriami *S. aureus* [48].

Oprócz jonów srebra, również kationy cynku wykazują działanie bakteriobójcze. W badaniach prowadzonych *in vitro* przez Maleki-Ghaleb i wsp. nanieśli na tytanowy implant powłokę ze zredukowanego tlenku grafenu [RGO]. Następnie na powierzchni RGO zdeponowali warstwę hydroapatytu wzbogaconą o jony cynku. Stworzona w ten sposób wielowarstwowa powłoka wykazywała się ponadprzeciętnymi właściwościami bakteriobójczymi oraz osteointegracyjnymi. Spowodowane jest to nakładającym się właściwością dobranych materiałów. Grafen oraz Zn⁺ powodują wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS) mających działanie bakteriobójcze, dodatkowo RGO i Zn⁺ pobudzają fosfatazę alkaliczną w komórkach macierzystych tkanki kostnej, co wraz z hydroksyapatytem tworzącym naturalne rusztowanie kości pobudza osteoblasty do szybszej regeneracji tkanki [49].

Innym metalem do zastosowania w tworzeniu powłok antyseptycznych jest miedź. Wyniki badań na modelu króliczym Jingzhu Duan i wsp. z zastosowaniem implantu ze stopu Co-Cr-Mo-Cu (Co-Cu) pokazały najlepsze właściwości aseptyczne przy zastosowaniu Co-Cu wt2% z zadowalającą biokompatybilnością możliwą do dalszego zwiększenia poprzez dodanie Cu. Stop wykonany przez badaczy wykazywał również właściwości osteoindukcyjne [50].

4.2. Powłoki z niebiologicznymi czynnikami aseptycznymi

Wśród powłok zapewniających działanie przeciwbakteryjne na uwagę zasługują związki niebiologiczne. Ciekawym rozwiązaniem jest wykorzystanie chlorcheksydyny powszechnie stosowanej do odkażania narzędzi i skóry. Wang wraz ze wsp. wprowadzili ją w różnych stężeniach poprzez namoczenie porowatej powierzchni tytanowego implantu pokrytej silanoaminą i glutaraldehydem. Rezultatem eksperymentu, zapewniającym najlepsze właściwości bakteriobójcze przy małej cytotoksyczności była powłoka o stężeniu 1 mg/ml. Badacze zwrócili również szczególną uwagę na powierzchnię wszczepu, o którą rywalizują bakterie i komórki kościotwórcze. Szybsze zajęcie powierzchni

przez komórki biorące udział w osteogenezie leży u podstawy poprawnej i szybszej osteointegracji [51].

4.3. Powłoki przeciwdziałające powstawaniu biofilmu

Kolonizacja powierzchni przez bakterie wiąże się z powstaniem biofilmu. Część nowoczesnych powłok dzięki swoim właściwościom hydrofobowym jest w stanie utrudnić jego powstawanie. Takie rozwiązanie posiada dwie wady: a) hydrofobowość nie ma działania wybiórczego i powoduje odpychanie komórek macierzystych, b) nie jest w stanie zapewnić długiego efektu ochronnego. Zespół badaczy kierowany przez Chae stworzył powłokę LOIS (lubricated orthopedic implant Surface) inspirowaną powłoką liści dzbanecznika, która wydaje się pokonywać te problemy. LOIS to powłoka hydrofobowa i biokompatybilna, która posiada możliwość regeneracji, dzięki czemu jest odporna na uszkodzenia podczas zabiegu wstawienia endoprotezy. Oprócz tego wykazano, że jest aktywna przez 4 tygodnie od implantacji. Testy na modelu króliczym potwierdziły jej ochronne działanie przed zakażeniami bakteryjnymi *S. aureus*. Dzięki swojej nanostrukturze wykazuje biokompatybilność umożliwiającą osteointegrację z tkanką kostną [52].

Grafen i jego tlenek (RGO) - nowoczesny materiał przyciągający dużą uwagę świata naukowego, poza swoimi właściwościami osteoindukcyjnymi posiada również właściwości hydrofobowe. Jest to dobry kandydat do tworzenia komponentu w powłokach złożonych [53,54].

4.4. Powłoki samoaktywujące

W związku z cytotoksycznością niektórych rozwiązań jak jony bakteriofagowe zachodzi potrzeba stworzenia samoaktywującej powłoki zdolnej do uwalniania właściwej dawki substancji bakteriostatycznej w miejscu pojawienia się patogenu. Kyomin Chae i wsp. stworzyli „inteligentną” powłokę zdolną do niszczenia bakterii po kontakcie, jednakże niewykazującej cytotoksyczności wobec komórek organizmu. Wykorzystali zmodyfikowaną powłokę hydroksyapatytu (HA) na której umieścili siarczek molibdeny (MoS₂) poprzez CVD. MoS₂ wykazuje zdolność ingerencji w szlaki metaboliczne oraz ekspresję genów bakterii gram dodatnich i gram ujemnych powodując spontaniczne ROS. Badania *in vitro* oraz *in vivo* na modelu szczurzym wykazały obiecującą bakteriostatyczność powłoki przy biokompatybilności oraz osteointegracji z tkanką kostną [55].

W prewencji zakażeń kandydatami do szerszego zastosowania mogą okazać się peptydy antydrobnoustrojowe (Anti-microbial peptides, AMP). Posiadają one szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego już przy małych stężeniach, a oporność bakterii przeciwko nim jest niska [56]. Dodatkowo zidentyfikowano już 3324 AMP o działaniach przeciwbakteryjnych [57]. Z powodu ilości badacze skupiają się na systemach selektywnego uwalniania AMP w przypadku infekcji bakteryjnej. Takie rozwiązanie przedstawił Chen i wsp. W swoich badaniach na tytanowym implancie przygotowali powierzchnie z nanotytanowymi tubulami (Ti-NTs), w której umieścili AMP (peptydy z grupy HHC36, o sekwencji KRWWKWWRR) całość zamykając kwasem poliakrylowym, który reaguje na zmiany pH środowiska. Tak przygotowaną „puszkę pandory” poddali badaniom *in vitro* na bakteriach najczęściej wywołujących zakażenia pooperacyjne oraz *in vivo* na modelu króliczym. Efektem ich pracy jest system biokompatybilny, wykazujący zdolność do osteointegracji przy braku zakażenia bakteryjnego. Jak również dolny do zwalczania bakterii jeśli pojawią się one w miejscu naprawy kości. Kluczem selektywności uwalniania AMP jest kwas poliakrylowy. Kwas ten w warunkach pH występujących w ciele ludzkim (-7,4) ma postać stałą. W przypadku spadku pH (<6) np. w wyniku infekcji bakteryjnej, jego forma zmienia się w żel, uwalniając miejscowo AMP [58].

Li i wsp. opracowali własną inteligentną powłokę. Podczas badań z wykorzystaniem simvastatinu umieszczonego w nanotubulach TiO₂ i przykrytych powłoką z hydrożelu (chitosan-glycerin-hydroxypropyl methyl cellulose hydrogel CGHH) stworzyli powłokę zdolną do uwolnienia czynnika antyseptycznego w zależności od temperatury. CGHH w temperaturze ciała (37°C) występuje w postaci stałej, natomiast przy podwyższonej temperaturze np. podczas zapalenia CGHH przechodzi w żel zdolny uwolnić substancje czynne. Badacze donoszą, że w testach *in vivo* na modelu mysim powłoka CGHH uwolniła duże stężenia glicerolu o działaniu przeciwbakteryjnym [59], potwierdzoną przez reakcję zapalną hamując infekcję bakterii *e. coli* i *s. aureus*. Ponadto CGHH w stanie stałym może oddawać stałe ilości simvastatinu z TNT co pozwala na osteointegrację [60].

5. Podsumowanie

W starzejącym się społeczeństwie zabiegi alloplastyki stawów czy implantacji ortodontycznych są coraz częstsze. Stosowane obecnie metody niosą ze sobą możliwości zakażenia oraz odrzucenia wszczepów, co wiąże się

z koniecznością rewizji. Przeciwdziałaniem może okazać się zastosowanie nowoczesnych technologii w tworzeniu biokompatybilnych powłok implantów promujących osteointegrację i zapewniających aseptykę. Stworzenie powłok wykazujących wielokierunkowe działanie jest przyszłością implantologii i szansą na poprawę jakości życia pacjentów po zabiegach alloplastyki.

Referencje

- [1] Ministerstwo Zdrowia. Endoprotezoplastyki w Polsce w 2019 r. . 2019.
- [2] Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. In: *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2007. p. 144–51.
- [3] Delanois RE, Mistry JB, Gwam CU, Mohamed NS, Choksi US, Mont MA. Current Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States. *Journal of Arthroplasty*. 2017 Sep 1;32[9]:2663–8.
- [4] Puleo DA, Nanci A. Understanding and controlling the bone}implant interface. Vol. 20, *Biomaterials*. 1999.
- [5] Kim T il. A tribute to Dr. Per-Ingvar brånemark. Vol. 44, *Journal of Periodontal and Implant Science*. Korean Academy of Periodontology; 2014. p. 265.
- [6] Shah FA, Thomsen P, Palmquist A. Osseointegration and current interpretations of the bone-implant interface. Vol. 84, *Acta Biomaterialia*. Acta Materialia Inc; 2019. p. 1–15.
- [7] Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal*. 2001;10:S96–101.
- [8] Palmquist A. A multiscale analytical approach to evaluate osseointegration. Vol. 29, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. Springer New York LLC; 2018.
- [9] Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. Vol. 125, *European Journal of Oral Sciences*. Blackwell Munksgaard; 2017. p. 315–37.

- [10] Xu J, Zhang J, Shi Y, Tang J, Huang D, Yan M, et al. Surface Modification of Biomedical Ti and Ti Alloys: A Review on Current Advances. Vol. 15, *Materials*. MDPI; 2022.
- [11] Sidambe AT. Biocompatibility of advanced manufactured titanium implants-A review. Vol. 7, *Materials*. MDPI AG; 2014. p. 8168–88.
- [12] roughness [1].
- [13] Kalantari K, Saleh B, Webster TJ. Biological applications of severely plastically deformed nano-grained medical devices: A review. Vol. 11, *Nanomaterials*. MDPI AG; 2021. p. 1–24.
- [14] Geyao L, Yang D, Wanglin C, Chengyong W. Development and application of physical vapor deposited coatings for medical devices: A review. In: *Procedia CIRP*. Elsevier B.V.; 2020. p. 250–62.
- [15] He X, Zhang X, Wang X, Qin L. Review of Antibacterial Activity of Titanium-Based Implants' Surfaces Fabricated by Micro-Arc Oxidation. *Coatings*. 2017 Mar 22;7[3]:45.
- [16] Yu S, Guo D, Han J, Sun L, Zhu H, Yu Z, et al. Enhancing Antibacterial Performance and Biocompatibility of Pure Titanium by a Two-Step Electrochemical Surface Coating. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2020 Oct 7;12[40]:44433–46.
- [17] Bai Y, Zhou R, Cao J, Wei D, Du Q, Li B, et al. Microarc oxidation coating covered Ti implants with micro-scale gouges formed by a multi-step treatment for improving osseointegration. *Materials Science and Engineering C*. 2017 Jul 1;76:908–17.
- [18] Attarilar S, Ebrahimi M, Djavanroodi F, Fu Y, Wang L, Yang J. 3D Printing Technologies in Metallic Implants: A Thematic Review on the Techniques and Procedures. *International Journal of Bioprinting*. 2021;7[1]:21–46.
- [19] Lim HK, Ryu M, Woo SH, Song IS, Choi YJ, Lee UL. Bone conduction capacity of highly porous 3D-printed titanium scaffolds based on different pore designs. *Materials*. 2021 Jul 2;14[14].
- [20] Yoon HG, Ko Y, Kim YS, Bak KH, Chun HJ, Na MK, et al. Efficacy of 3D-printed titanium mesh-type patient-specific implant for cranioplasty. *Korean Journal of Neurotrauma*. 2021;17.

- [21] Auciello O, Renou S, Kang K, Tasat D, Olmedo D. A Biocompatible Ultrananocrystalline Diamond [UNCD] Coating for a New Generation of Dental Implants. *Nanomaterials*. 2022 Feb 25;12[5]:782.
- [22] Marotta Reis de Vasconcellos Daniel Oliveira Leite Fernanda Nascimento de Oliveira Yasmin Rodarte Carvalho Carlos Alberto Alves Cairo L. Implantology Evaluation of bone ingrowth into porous titanium implant: histomorphometric analysis in rabbits. Vol. 24, *Implantology Braz Oral Res*. 2010.
- [23] Kalantari K, Saleh B, Webster TJ. Biological applications of severely plastically deformed nano-grained medical devices: A review. Vol. 11, *Nanomaterials*. MDPI AG; 2021. p. 1–24.
- [24] Cui Y, Li H, Li Y, Mao L. Novel insights into nanomaterials for immunomodulatory bone regeneration. Vol. 4, *Nanoscale Advances*. Royal Society of Chemistry; 2022. p. 334–52.
- [25] Wang X, Yu Y, Ji L, Geng Z, Wang J, Liu C. Calcium phosphate-based materials regulate osteoclast-mediated osseointegration. *Bioactive Materials*. 2021 Dec 1;6[12]:4517–30.
- [26] Jian SY, Aktug SL, Huang HT, Ho CJ, Lin SY, Chen CH, et al. The potential of calcium/phosphate containing mao implanted in bone tissue regeneration and biological characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 May 1;22[9].
- [27] Zhang G, Zhao P, Lin L, Qin L, Huan Z, Leeftang S, et al. Surface-treated 3D printed Ti-6Al-4V scaffolds with enhanced bone regeneration performance: an in vivo study. *Annals of Translational Medicine*. 2021 Jan;9[1]:39–39.
- [28] Rajula MPB, Narayanan V, Venkatasubbu GD, Mani RC, Sujana A. Nano-hydroxyapatite: A Driving Force for Bone Tissue Engineering. *J Pharm Bioallied Sci [Internet]*. 2021/06/05. 2021 Jun;13[Suppl 1]:S11–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447034>.
- [29] Shin YC, Bae JH, Lee JH, Raja IS, Kang MS, Kim B, et al. Enhanced osseointegration of dental implants with reduced graphene oxide coating. *Biomaterials Research*. 2022 Dec 1;26[1].

- [30] Yao Q, Jiang Y, Tan S, Fu X, Li B, Liu L. Composition and bioactivity of calcium phosphate coatings on anodic oxide nanotubes formed on pure Ti and Ti-6Al-4V alloy substrates. *Materials Science and Engineering C*. 2020 May 1;110.
- [31] Chen H te, Lin HI, Chung CJ, Tang CH, He JL. Osseointegrating and phase-oriented micro-arc-oxidized titanium dioxide bone implants. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*. 2021;19.
- [32] Li C, Yang Y, Yang L, Shi Z, Yang P, Cheng G. In vitro bioactivity and biocompatibility of bio-inspired Ti-6Al-4V alloy surfaces modified by combined laser micro/nano structuring. *Molecules*. 2020;25[7].
- [33] Yizhou Z, Hang L, Xiangmei L, Jun W, Cao Y, Man WT, et al. Regulation of macrophage polarization through surface topography design to facilitate implant-to-bone osteointegration. *Science Advances* [Internet]. 2022 Apr 13;7[14]:eabf6654. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf6654>.
- [34] Xu N, Fu J, Zhao L, Chu PK, Huo K. Biofunctional Elements Incorporated Nano/Microstructured Coatings on Titanium Implants with Enhanced Osteogenic and Antibacterial Performance. Vol. 9, *Advanced Healthcare Materials*. Wiley-VCH Verlag; 2020.
- [35] Yan R, Li J, Wu Q, Zhang X, Hu L, Deng Y, et al. Trace Element-Augmented Titanium Implant With Targeted Angiogenesis and Enhanced Osseointegration in Osteoporotic Rats. *Frontiers in Chemistry*. 2022 Feb 17;10.
- [36] Zhao H, Liu F, Yin Y, Wang S. Potassium Titanate Assembled Titanium Dioxide Nanotube Arrays Endow Titanium Implants Excellent Osseointegration Performance and Nerve Formation Potential. *Frontiers in Chemistry*. 2022 Jan 25;10.
- [37] Yin X, Yang C, Wang Z, Zhang Y, Li Y, Weng J, et al. Alginate/chitosan modified immunomodulatory titanium implants for promoting osteogenesis in vitro and in vivo. *Materials Science and Engineering C*. 2021 May 1;124.

- [38] Yu D, Guo S, Yu M, Liu W, Li X, Chen D, et al. Immunomodulation and osseointegration activities of Na₂TiO₃ nanorods-arrayed coatings doped with different Sr content. *Bioactive Materials*. 2022 Apr 1;10:323–34.
- [39] Fu, Liu, Halim, Ju, Luo, Song. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells*. 2019 Jul 28;8[8]:784.
- [40] Zhao H, Shen S, Zhao L, Xu Y, Li Y, Zhuo N. 3D printing of dual-cell delivery titanium alloy scaffolds for improving osseointegration through enhancing angiogenesis and osteogenesis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021 Dec 1;22[1].
- [41] Teng F-Y, Chen W-C, Wang Y-L, Hung C-C, Tseng C-C. Effects of Osseointegration by Bone Morphogenetic Protein-2 on Titanium Implants In Vitro and In Vivo. *Bioinorg Chem Appl* [Internet]. 2016/02/08. 2016;2016:3837679. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977141>.
- [42] Nemcakova I, Litvinec A, Mandys V, Potocky S, Plencner M, Dobkova M, et al. Coating Ti6Al4V implants with nanocrystalline diamond functionalized with BMP-7 promotes extracellular matrix mineralization in vitro and faster osseointegration in vivo. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Mar 28;12[1]:5264. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35347219>.
- [43] Katie Kaestner. Microbial biofilm inhibits wound healing. *MicrobeWiki*. 2016.
- [44] Park C, Seong Y-J, Kang I-G, Song E-H, Lee H, Kim J, et al. Enhanced Osseointegration Ability of Poly[lactic acid] via Tantalum Sputtering-Based Plasma Immersion Ion Implantation. *ACS Applied Materials & Interfaces* [Internet]. 2019 Mar 20;11[11]:10492–504. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b21363>.
- [45] Zhang T, Wang L, Chen Q, Chen C. Cytotoxic potential of silver nanoparticles. *Yonsei Med J* [Internet]. 2014 Mar;55[2]:283–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24532494>.
- [46] Guo C, Cui W, Wang X, Lu X, Zhang L, Li X, et al. Poly-l-lysine/Sodium Alginate Coating Loading Nanosilver for Improving the Antibacterial Effect and Inducing Mineralization of Dental

- Implants. ACS Omega [Internet]. 2020 May 4;5[18]:10562–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32426614>.
- [47] Oleshko O, Liubchak I, Husak Y, Korniienko V, Yusupova A, Oleshko T, et al. In Vitro Biological Characterization of Silver-Doped Anodic Oxide Coating on Titanium. Materials [Basel] [Internet]. 2020 Sep 30;13[19]:4359. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008012>.
- [48] Wang X, Xu K, Cui W, Yang X, Maitz MF, Li W, et al. Controlled synthesis of mussel-inspired Ag nanoparticle coatings with demonstrated in vitro and in vivo antibacterial properties. Materials & Design [Internet]. 2021;208:109944. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264127521004986>.
- [49] Maleki-Ghaleh H, Siadati MH, Fallah A, Koc B, Kavanlouei M, Khademi-Azandehi P, et al. Antibacterial and Cellular Behaviors of Novel Zinc-Doped Hydroxyapatite/Graphene Nanocomposite for Bone Tissue Engineering. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Sep 3;22[17]:9564. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34502473>.
- [50] Duan J, Yang Y, Zhang E, Wang H. Co-Cr-Mo-Cu alloys for clinical implants with osteogenic effect by increasing bone induction, formation and development in a rabbit model. Burns & Trauma [Internet]. 2020 Jan 1;8:tkaa036. Available from: <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa036>.
- [51] Wang S, Yang Y, Li W, Wu Z, Li J, Xu K, et al. Study of the Relationship Between Chlorhexidine-Grafted Amount and Biological Performances of Micro/Nanoporous Titanium Surfaces. ACS Omega [Internet]. 2019 Nov 5;4[19]:18370–80. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02614>.
- [52] Chae K, Jang WY, Park K, Lee J, Kim H, Lee K, et al. Antibacterial infection and immune-evasive coating for orthopedic implants. Sci Adv [Internet]. 2020 Oct 28;6[44]:eabb0025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115733>.
- [53] Srimaneeping V, Skallevold HE, Khurshid Z, Zafar MS, Rokaya D, Sapkota J. Graphene for Antimicrobial and Coating Application. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Jan 2;23[1]:499. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008923>.

- [54] Guo C, Lu R, Wang X, Chen S. Antibacterial activity, bio-compatibility and osteogenic differentiation of graphene oxide coating on 3D-network poly-ether-ether-ketone for orthopaedic implants. *J Mater Sci Mater Med* [Internet]. 2021 Oct 26;32[11]:135. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34704134>.
- [55] Fu J, Zhu W, Liu X, Liang C, Zheng Y, Li Z, et al. Self-activating anti-infection implant. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Nov 25;12[1]:6907. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34824260>.
- [56] Costa B, Martínez-de-Tejada G, Gomes PAC, L Martins MC, Costa F. Antimicrobial Peptides in the Battle against Orthopedic Implant-Related Infections: A Review. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 Nov 12;13[11]:1918. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34834333>.
- [57] University of Nebraska Medical Center. APD3 ANTIMICROBIAL PEPTIDE DATABASE. 2017.
- [58] Chen J, Shi X, Zhu Y, Chen Y, Gao M, Gao H, et al. On-demand storage and release of antimicrobial peptides using Pandora's box-like nanotubes gated with a bacterial infection-responsive polymer. *Theranostics* [Internet]. 2020 Jan 1;10[1]:109–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903109>.
- [59] Nalawade TM, Bhat K, Sogi SHP. Bactericidal activity of propylene glycol, glycerine, polyethylene glycol 400, and polyethylene glycol 1000 against selected microorganisms. *J Int Soc Prev Community Dent* [Internet]. 2015;5[2]:114–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25992336>.
- [60] Li B, Zhang L, Wang D, Peng F, Zhao X, Liang C, et al. Thermosensitive -hydrogel-coated titania nanotubes with controlled drug release and immunoregulatory characteristics for orthopedic applications. *Materials Science and Engineering: C* [Internet]. 2021;122:111878. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493121000163>.

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA DŁUGOŚĆ TELOMERÓW

Karol Krystek¹, Maja Butrym², Honorata Buniowska², Marta Mielczarek³

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny
3. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny

Abstrakt: Telomery to końcowe fragmenty chromosomów, które zabezpieczają genom komórki przed uszkodzeniem w trakcie jego replikacji. Długość telomerów jest odwrotnie proporcjonalna do ilości podziałów komórki, dlatego po każdym podziale komórkowym następuje skracanie się telomerów. Proces ten, nazwany jest “licznikiem podziałów” i jest związany z ryzykiem nowotworzenia, starzeniem się komórek oraz rozwojem chorób wieku starczego. Istnieje wiele badań wskazujących na korelację pomiędzy długością telomerów a rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego m.in. chorobą niedokrwienną serca. Na kondycję telomerów wpływają również czynniki środowiskowe, takie jak zanieczyszczenie powietrza, dieta, masa ciała, nałogi i używki, aktywność fizyczna, stres oraz długość i jakość snu. Wykazano, że dieta śródziemnomorska bogata w dużą ilość związków fitochemicznych istotnie wpływa na stabilność telomerów. Osoby prowadzące zdrowy tryb życia, u których stwierdza się dużą aktywność fizyczną (np. sportowcy) starzeją się biologicznie wolniej, niż osoby o niskiej lub umiarkowanej aktywności fizycznej. Zauważono, że aktywność telomerazy, czyli enzymu odbudowującego końcowe fragmenty telomerów wzrasta szczególnie przy treningu wytrzymałościowym i wysokointensywnym treningu interwałowym. Duża ilość stresu negatywnie wpływa na długość telomerów. Prawdopodobnym mechanizmem działania jest zmniejszenie aktywności telomerazy i nagromadzenie dużej ilości czynników stresu oksydacyjnego uszkadzających materiał genetyczny komórek. Na szybsze starzenie się komórek wpływa również alkohol. Długotrwałe spożywanie dużej ilości alkoholu, a także palenie papierosów powoduje nadmierne skracanie telomerów u osób badanych, w porównaniu do osób pozbawionych nałogów. Szybsze skracanie się długości telomerów u dzieci oraz płodów może mieć związek z zanieczyszczeniem powietrza głównie 1,4-dioksanem i benzydyną. Na podstawie przeglądu aktualnej literatury można wnioskować, że pomiar długości telomerów jest bardzo dobrym biomarkerem starzenia się komórek i chorób wieku starczego. Należy jednak przeprowadzić więcej badań dotyczących tego zagadnienia, gdyż dotychczasowe doświadczenia przeprowadzone były na małej liczbie próbek, dlatego nie można jednoznacznie stwierdzić czy choroby sercowo-naczyniowe i choroby wieku starczego są przyczyną czy skutkiem skracania się telomerów w komórkach organizmu człowieka.

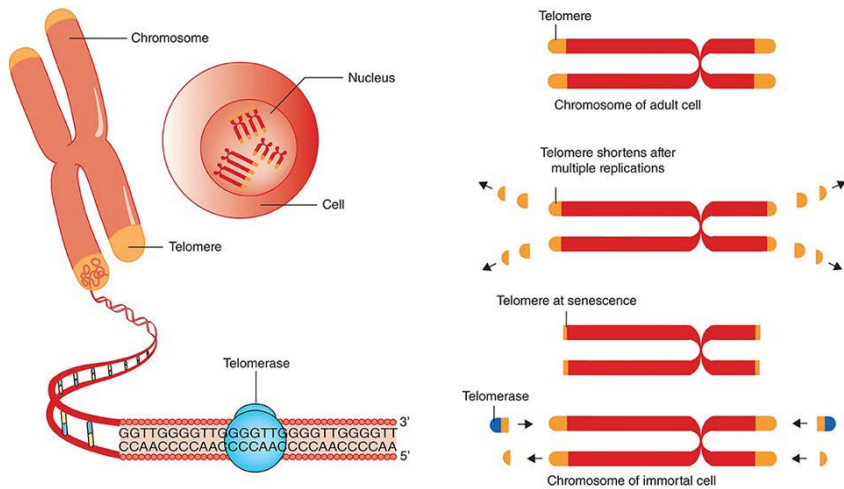
Słowa kluczowe: telomery, choroby sercowo-naczyniowe, stres oksydacyjny

Abstract: Telomeres are the ends of chromosomes that protect the cell's genome from damage during its replication. The length of telomeres is inversely proportional to the number of cell divisions, so after each cell division the telomeres shorten. This process, called the "dividing counter," is associated with cancer risk, cell aging, and the development of age-related diseases. There are many studies indicating a correlation between telomere length and the development of cardiovascular diseases, including ischemic heart disease. The condition of telomeres is also affected by environmental factors such as air pollution, diet, body weight, addictions and stimulants, physical activity, stress and the length and quality of sleep. A Mediterranean diet rich in phytochemicals has been shown to significantly affect telomere stability. People who lead a healthy lifestyle and who are physically active (e.g., athletes) age biologically slower than people with low or moderate physical activity. It was noticed that the activity of telomerase, i.e., the enzyme that rebuilds the end fragments of telomeres, increases especially during endurance training and high-intensity interval training. A large amount of stress negatively affects the length of telomeres. The probable mechanism of action is the reduction of telomerase activity and the accumulation of a large amount of oxidative stress factors that damage the genetic material of cells. Alcohol also causes the cells to age faster. Long-term consumption of large amounts of alcohol, as well as smoking cigarettes, causes excessive shortening of telomeres in the examined people, compared to people without addictions. The faster shortening of telomere length in children and fetuses may be related to air pollution, mainly 1,4-dioxane and benzidine. Based on the review of the current literature, it can be concluded that the measurement of telomere length is a very good biomarker of cell aging and diseases of old age. However, more research on this issue should be carried out, because the experiments carried out so far have been carried out on a small number of samples, so it cannot be clearly stated whether cardiovascular and old age diseases are the cause or the result of shortening of telomeres in the cells of the human body.

Keywords: Cardiovascular diseases, oxidative stress, telomeres

1. Wprowadzenie

Telomery to fragmenty struktury genetycznej, chroniące końce chromosomów i pełniące ważną rolę w utrzymaniu stabilności genomu. Ich długość jest regulowana przez aktywność enzymatyczną telomerazy lub poprzez proces rekombinacji^[1,2,3]. Przyjmuje się, że telomery skracają się z każdym podziałem komórki, co jest odwrotnie proporcjonalne z wiekiem ludzi^[4]. Starzenie się replikacyjne polega na tym, że telomer zostaje skrócony do długości krytycznej - telomer staje się nadmiernie krótki - tzw. "limit Hayflicka", a to skutkuje zahamowaniem proliferacji i kierowaniem komórki na drogę apoptozy^[5,6]. Aby utrzymać ochronę końców chromosomów, telomery tworzą kompleks białek ochronnych, które zapobiegają niepożądanym uszkodzeniom DNA i aktywują systemy naprawcze^[1,3].



Rycina 1. Skracanie telomerów, długość telomerów i telomeraza. Chromosomy mają powtarzające się segmenty podstawowe zwane telomerami, które skracają się z każdym cyklem replikacji (podziałem komórki). Enzym telomeraza ma zdolność wydłużania końców telomerów, przedłużając w ten sposób życie komórki i potencjalnie indukując nieśmiertelność (co jest cechą charakterystyczną komórek rakowych).

Telomery u ssaków składają się z powtórzeń heksamerycznej sekwencji (5'-TTAGGG-3') o długości około 5-15 tysięcy par zasad. Powtórzenia te naturalnie chronią końce chromosomów przed degradacją, modyfikacją i fuzją. Sekwencja telomerowa zawarta jest w podwójnej nici DNA (dsDNA) o długości około 10-20 tysięcy par zasad, z dominacją cytozyny (C), oraz w nici pojedynczej (ssDNA) bogatej w guaninę (G). Nici ssDNA tworzy fragment nici nadwieszony 3', który jest długości 50-300 nukleotydów. Nici nadwieszona jest zamykana w postaci swoistej pętli zwanej t-pętlą, co uniemożliwia dostęp do końców chromosomów dla czynników mogących spowodować uszkodzenia DNA ^[1,2].

Jednak pewne typy komórek (komórki germinalne, komórki macierzyste i komórki nowotworowe) mają zdolność do unikania postępującego skracania telomerów poprzez aktywację mechanizmów znanych jako "Mechanizmy Utrzymywania Telomerów (TMMs)". Istnieją dwa znane TMM: utrzymanie telomerów za pomocą telomerazy oraz alternatywne wydłużanie telomerów (ALT) ^[7].

Telomeraza jest enzymem odpowiedzialnym za wydłużanie sekwencji telomerowych poprzez aktywność odwrotnej transkryptazy. Enzym ten nie występuje w komórkach somatycznych, jednak jest obecny w komórkach o wysokim potencjale proliferacyjnym m.in. komórkach macierzystych

i nowotworowych. Składa się z trzech podjednostek: TERT (ang. *telomerase reverse transcriptase*), TERC (ang. *telomerase RNA component*) i innych składników, takich jak białko dyskeriny. Regulacja aktywności telomerazy zachodzi na poziomie transkrypcji, potranskrypcji i potranslacji. Telomeraza jest rekrutowana do końców chromosomów przez białka *shelterin*, a procesy regulacyjne obejmują RAP (ang. *repeat addition processivity*) i TERRA (ang. *transcript term telomeric repeat-containing RNA*) [1]. Niewiele rodzajów komórek - wyłącznie komórki germinalne i wysoce proliferacyjne - mają wystarczającą ekspresję TERT, aby promować odpowiednią aktywność telomerazy i utrzymać odpowiednią długość telomerów [8].

Homologiczna naprawa DNA jest niezbędna do utrzymania integralności genomu poprzez syntezę DNA na matrycy wzorcowej [3]. Większość nowotworów używa telomerazy do utrzymania długości telomerów, ale około 10-15% korzysta z alternatywnej drogi - alternatywnego wydłużania telomerów (ALT) [7]. ALT opiera się na rekombinacyjnej wymianie lub syntezie DNA telomerowego za pomocą homologicznej rekombinacji (HR). Mutacje w genach ATRX i DAXX oraz mutacje histonu H3.3 są często obecne w nowotworach korzystających z mechanizmu ALT, co wskazuje na rolę organizacji chromatyny w komórkach ALT [9].

Nowoczesne technologie biologii molekularnej umożliwiają ocenę długości telomerów, analizę aktywności i ekspresji telomerazy oraz identyfikację polimorfizmów, mutacji i zmian epigenetycznych w genach związanych z kompleksem telomer-białka ochronne-telomeraza [1,2]. Proces nowotworzenia oraz starzenie się organizmów wydają się być przeciwnymi procesami: nowotwór jest wynikiem nabywania przez komórki nowych zdolności, podczas gdy starzenie się charakteryzuje utratą sprawności. Jednakże, na głębszym poziomie, nowotwory i starzenie się mogą mieć wspólne podłoże. Akumulacja uszkodzeń wraz z upływem czasu jest powszechnie uważana za ogólną przyczynę starzenia się komórek [10].

2. Czynniki wpływające na długość telomerów

Starzenie się jest mechanizmem nieuchronnym, ale w pełni naturalnym, polegającym na utracie funkcjonalności komórek organizmu, spowodowanych zmianami w ich strukturze. Przestaje jednak być postrzegany jako proces negatywny, lecz jako adaptacja organizmu do zmieniających się warunków środowiska wewnętrznego oraz bodźców zewnętrznych [11]. Obecnie można zaobserwować tendencję do wydłużenia długości życia, jednak nie jest to

skorelowane z jakością życia i produktywnością. Powszechnie akceptowanym i stosowanym wskaźnikiem starzenia się biologicznego jest długość telomerów [12]. Wyróżniamy wiele czynników wpływających na długość telomerów: od regularnej aktywności fizycznej, odpowiednio zbilansowanej diety i prawidłowej masy ciała, po unikanie stresu psychicznego, odpowiednią długość snu, abstynencję od używek nawet po stopień zanieczyszczenia środowiska [8].

2.1. Aktywność fizyczna

Powszechnie wiadomo, że aktywność fizyczna jest związana ze zwiększeniem wydolności fizycznej, zmniejszonym ryzykiem wystąpienia wielu chorób, ale również ze zdrowym starzeniem się [13]. Umiarkowany poziom aktywności może zmniejszać skracanie telomerów wskutek indukcji mechanizmów chroniących telomery, co może zapobiegać chorobom związanym z wiekiem [13,14]. Aktywność telomerazy wzrasta szczególnie przy treningu wytrzymałościowym i wysokointensywnym treningu interwałowym [14].

Istnieją dowody, że profesjonalni sportowcy mają lepszą równowagę redox, niższy poziom tkanki tłuszczowej, mniej liczne wskaźniki przewlekłego stanu zapalnego, co skutkuje wolniejszym starzeniem biologicznym [15,16]. Badanie grupy sprinterów w stosunku do normalnej populacji wykazało, że trenujący mieli osłabione starzenie i mniejszy spadek wydolności na dekadę, wynikające prawdopodobnie z połączenia odpowiedniego treningu, wyważonej diety i radzenia sobie ze stresem. Badania wykazały korzystny wpływ długotrwałego treningu wytrzymałościowego na długość telomerów [17]. Wśród sportowców uprawiających sport o wysokiej intensywności zaobserwowano również wyższy poziom cytokin pro- i przeciwzapalnych, co pozytywnie oddziałuje na starzenie i skutkuje potencjalnie zdrowszym fenotypem. Długość telomerów znacznie zwiększała się wraz z intensywnością wysiłku fizycznego, szczególnie w przypadku młodszych grup wiekowych [18,19].

2.2. Zbilansowana dieta i prawidłowa masa ciała

Długość telomerów jest też silnie skorelowana ze stanem metabolicznym i wiekiem chronologicznym [20]. Skracanie telomerów jest przyspieszane przez stan zapalny, stres oksydacyjny, ale również warunki metaboliczne takie jak otyłość brzuszna, hiperglikemia i nadciśnienie [21]. Dieta może wpływać na telomery poprzez regulację tych procesów oraz modulowanie reakcji epigenetycznych [20]. Zaobserwowano, że przestrzeganie zdrowych wzorców

żywnościowych oraz wprowadzenie do diety produktów bogatych w przeciwutleniacze, takich jak rośliny strączkowe, produkty pełnoziarniste, ryby i warzywa może wpłynąć pozytywnie na proces skracania telomerów [21]. Szczególnie ciekawą pod względem działania jest dieta śródziemnomorska, która opiera się na wyżej wymienionych produktach i zawiera unikalny zestaw wielu związków fitochemicznych (związki fenolowe, alkaloidy, związki zawierające azot, związki siarkoorganiczne, fitosterole, karotenoidy, antocyjany i tokoferole), które mają znaczenie w nadawaniu stabilności chromosomom [22]. Badania potwierdzają korzyści zdrowotne w przeciwdziałaniu skracaniu telomerów związane ze spożywaniem pokarmów roślinnych, bogatych w przeciwutleniacze [23,24]. Ponadto niektóre kategorie żywności takie jak przetworzone produkty mięsne, zbożowe i napoje słodzone cukrem mogą wiązać się z negatywnym wpływem na długość telomerów [23].

Zaobserwowano również, że u osób z otyłością utrata o 10% lub więcej oraz utrzymanie wagi prowadziło do wydłużenia długości telomerów [25].

2.3. Stres i sen

Kolejnym czynnikiem wpływającym na długość telomerów jest stres. Ich długość ulega skróceniu w wyniku ekspozycji na poważne lub traumatyczne wydarzenia, szczególnie w krytycznych okresach rozwoju jak okres ciąży i dzieciństwa. Stres poprzez mechanizmy biologiczne prawdopodobnie częściowo tłumi aktywność telomerazy [26].

Zmniejszać negatywne skutki stresu i promować korzystne procesy poznawcze pozwala medytacja. Większa ilość praktyki medytacyjnej może szczególnie sprzyjać utrzymaniu długości telomerów [27]. Wyniki badań potwierdzają przypuszczenia, że intensywna praktyka w sprzyjającym środowisku - pod okiem doświadczonych nauczycieli i w odosobnieniu może mieć korzystny wpływ na regulację telomerów. Jednak wymaga to jeszcze dalszych badań w perspektywie długoterminowej w celu poznania dokładnego mechanizmu [28]. Prawdopodobnie praktyki medytacyjne mają pozytywny wpływ na telomery poprzez zmianę nawyków w ostrych reakcjach stresowych. Treningi mogą wpływać na reagowanie na stres poprzez zmienianie postrzegania bezpieczeństwa - w odniesieniu do siebie, wymiarze społecznym i zapewnieniu bezpiecznego środowiska [29].

Obecnie prowadzone są liczne doświadczenia badające korelacje snu i długości telomerów. Analizy jakościowe wykazały istotny i pozytywny

związek między jakością snu a długością telomerów. Problemem jest mała ilość prób, dlatego należy przeprowadzić badania ilościowe na większych próbach ^[30].

2.4. Użytki

Najnowsze badania stwierdzają powiązania między spożyciem alkoholu i długością telomerów. Analizy sugerowały, że spożycie alkoholu w ilości nazwanej dawką progową może wpłynąć na długość telomerów ^[31]. Inne badania donoszą, że nie ma dowodów o jakiegokolwiek ilości lub rodzaju alkoholu, która byłaby być związana ze skracaniem lub wydłużaniem telomerów ^[32]. Zdania naukowców odnośnie sporadycznego spożywania alkoholu a korelacją z wspomnianym zagadnieniem są podzielone, lecz potwierdzają się wcześniejsze odkrycia dotyczące skracania telomerów przy przewlekłym narażeniu na alkohol i przy zaburzeniach związanych z nadużywaniem alkoholu ^[33,34]. Krótsze telomery zaobserwowano również wśród palaczy w porównaniu z osobami, które nigdy nie paliły. Sugeruje to odwrotną tendencję między latami palenia a długością telomerów. Wyniki indykują, że starzenie biologiczne, na które wskazuje długość telomerów, nasila się raz z aktywnym paleniem ^[35].

2.5. Wpływ środowiska

Nie tylko sposób w jakim funkcjonujemy wpływa na proces starzenia się biologicznego, ale również środowisko, w którym żyjemy. Wykazano, że ekspozycja kobiety w ciąży na zanieczyszczenia powietrza mogła doprowadzić do specyficznych dla miejsca zmian metylacji w krwi pępowinowej noworodka i łożyska, szczególnie w genach zaangażowanych w odpowiedzi komórkowe na stres oksydacyjny, funkcje mitochondriów oraz wzrost i wczesny rozwój życia dziecka. Narażenie na zanieczyszczenia skutkowało skracaniem długości telomerów u noworodków i dzieci ^[36]. Badanie opierające się na pomiarze stężenia niebezpiecznych związków chemicznych znajdujących się w powietrzu niezwiązanych z narażeniem zawodowym wykazały, że konkretnie - 1,4-dioksanu i benzydyny - są przyczyną krótszych telomerów. Nagromadzenie się w środowisku zewnętrznym tetrachlorku węgla, chloroprenu, dibromku etylenu i dichlorku propylenu również może wpłynąć na skrócenie długości telomerów komórek organizmu człowieka ^[37].

3. Korelacje pomiędzy długością telomerów a czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i innych jednostek chorobowych

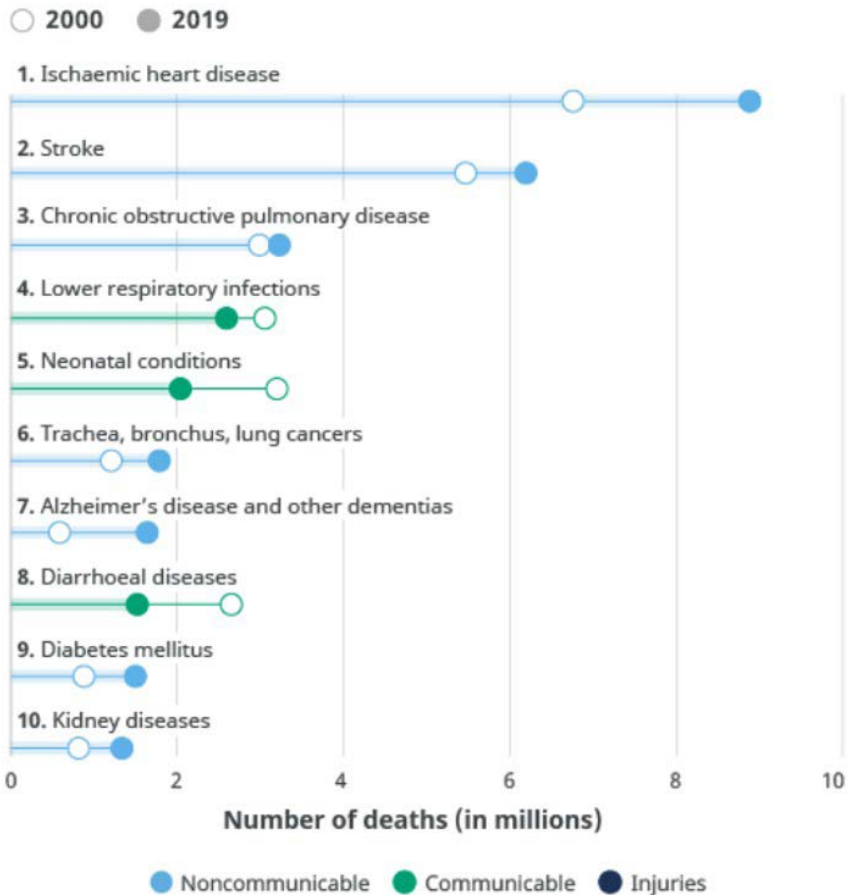
Wiek chronologiczny jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, mimo to nie jest on jednak uważany za czynnik przyczynowy. Zależność ta może raczej odzwierciedlać wpływ starzenia biologicznego, a w szczególności akumulację uszkodzeń śródbłonna w czasie, których powodem są różne mechanizmy hemodynamiczne i immunologiczne [38].

Ze względu na istotną rolę długości telomerów w starzeniu biologicznym organizmu została ona wytypowana jako czynnik ryzyka wystąpienia chorób przewlekłych związanych z wiekiem, takich jak choroby układu krążenia, cukrzyca oraz nowotwory. Wyniki badań wykazują brak zależności między długością telomerów a występowaniem nowotworów, jednak w przypadku chorób układu krążenia czy cukrzycy dane są obiecujące i stanowią przedmiot wielu naukowych publikacji i zagadnienie wymagające większej ilości danych [38, 39].

Badania wskazują na istnienie odwrotnie proporcjonalnej zależności między długością telomerów a występowaniem chorób krążeniowych, niezależnej od konwencjonalnych, naczyniowych czynników ryzyka. Korelacja ta została potwierdzona zarówno w badaniach prospektywnych jak i retrospektywnych [39].

Do najczęściej opisywanych przypadków jednostek chorobowych, których występowanie może być powiązane ze skracaniem się telomerów należą choroby układu krążenia takie jak: choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, udar mózgu oraz choroby metaboliczne, do których zaliczamy cukrzycę. Wybór tych chorób jest prawdopodobnie związany z częstotliwością ich występowania oraz z powikłaniami, których mogą być przyczyną.

Leading causes of death globally



Rycina 2. Najczęstsze przyczyny śmierci na świecie wg WHO (ang. *World Health Organisation*)

3.1. Choroba niedokrwienna serca

Choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie, co czyni ją obiektem zainteresowania wielu prac naukowych [40]. Patogeneza tej choroby jest złożona, istnieje także wiele czynników zwiększających ryzyko jej wystąpienia, do których należy między innymi nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość, palenie tytoniu oraz rodzinne występowanie choroby niedokrwiennej serca [41].

Zbieżność czynników zwiększających ryzyko występowania wskazanej jednostki chorobowej oraz czynników przyczyniających się do skracania telomerów odpowiada potencjalnej korelacji pomiędzy chorobą niedokrwienną

serca a długością telomerów, co jest podstawą dużej ilości artykułów, a także metaanaliz^[41].

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca długość telomerów była znacznie krótsza niż w grupie kontrolnej, jak również odwrotnie skorelowana z ciężkością choroby. Analiza wskazuje, że skrócenie telomerów występowało najczęściej u Azjatów z chorobą niedokrwienną serca, osób w wieku >65 roku życia oraz u chorych mężczyzn^[41].

3.2. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą przewlekłą, jak również ważnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych i chorób naczyń obwodowych. Niekontrolowana postać nadciśnienia tętniczego może prowadzić do poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, dlatego ważne jest rozpoznanie i odpowiednie leczenie choroby^[42].

Obecna wiedza wskazuje, że zależne od wieku skracanie długości telomerów może być powiązane z patogenezą nadciśnienia tętniczego. Wiele badań ocenia powiązanie między nadciśnieniem tętniczym a długością telomerów oraz aktywnością telomerazy. Wyniki jednoznacznie wykazały, że aktywność telomerazy w limfocytach u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym znacząco spada po leczeniu felodypiną i benazeprilem, co wskazuje na korzystny wpływ wczesnego leczenia hipotensyjnego. Omówione badania dotyczą jednakże aktywności telomerazy w limfocytach, a nie w leukocytach. Z tego powodu wymagane są kohortowe badania kliniczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w celu oceny czy aktywność telomerazy może zostać wykorzystana do monitorowania początku, rozwoju, rokowania oraz leczenia omawianej jednostki chorobowej^[43].

3.3. Udar mózgu

Udar mózgu jest ostrą chorobą naczyniowo-mózgową spowodowaną zaburzeniem dopływu krwi do mózgu. Jako druga najczęstsza przyczyna zgonów oraz trzecia przyczyna niepełnosprawności na świecie stanowi duże obciążenie zarówno dla rodziny pacjenta, jak i dla systemu opieki zdrowotnej^[40, 44].

Analiza dostępnych artykułów naukowych wykazuje istotny związek długości telomerów z występowaniem udaru mózgu. Wskazują one, że badanie długości telomerów może stanowić biomarker ryzyka wystąpienia udaru

mózgu jak również stanowić podstawę do przewidywania rokowań u pacjentów poudarowych, ze względu na jego wykazaną korelację ze śmiertelnością pacjentów po przebytych udarze ^[45].

3.4. Cukrzyca

Od kilkudziesięciu lat obserwuje się istotną tendencję wzrostową zachorowalności na cukrzycę typu 1, 2 i cukrzycę ciążową oraz występowania związanych z nią powikłań takich jak nefropatia, retinopatia, neuropatia czy kardiomiopatia. Z tego powodu poszukuje się nowych czynników ryzyka wystąpienia wskazanej jednostki chorobowej, jak i nowych rozwiązań terapeutycznych ^[46, 47].

Na uwagę zasługują badania dotyczące telomerów, ponieważ istniejące wyniki doświadczeń wykazały ich udział w stanach przedcukrzycowych, a także w wielu postaciach cukrzycy jak i jej powikłaniach. Stanowią więc one potencjalny cel terapeutyczny oraz biomarker integrujący czynniki dziedziczne oraz nabyte, a aktywność telomerazy, długość telomerów i inne aspekty biologii telomerów zasługują na dalsze badania w kontekście cukrzycy ^[48].

4. Dyskusja

Pomimo wielu przeprowadzonych badań nad korelacją między długością telomerów a ryzykiem występowania chorób układu krążenia, wciąż nie jest pewne czy obecność krótszych odcinków telomerowych u osób chorych jest jedną z przyczyn choroby czy też jej skutkiem. Również mechanizmy odpowiedzialne za wskazaną zależność nie są do końca poznane ^[41]. Ze względu na wykorzystanie różnych metod w wielu opisanych dotychczas doświadczeniach, często trudne jest zestawienie wyników między sobą i wyciągnięcie istotnych wniosków.

Jedno z badań opisuje, że ważniejszym czynnikiem od wyjściowej długości telomerów w kontekście nasilonej podatności na wystąpienie chorób układu sercowo-naczyniowego jest współczynnik ścieralności telomerów. Jednak z powodu braku wystarczających dowodów potwierdzających daną tezę należałoby przeprowadzić więcej badań weryfikujących to zagadnienie ^[43].

Telomery, telomeraza oraz geny, które na nie wpływają są potencjalnym punktem uchwytu w terapii chorób, jednak analiza wyników przeprowadzonych badań w tym zakresie wykazała, że terapie ukierunkowane na telomerazę mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów

złośliwych, ponieważ nadekspresja wskazanego enzymu sprzyja procesowi powstawania komórek nowotworowych ^[43].

Również możliwość modyfikacji długości telomerów oraz aktywności telomerazy za pomocą zmiany opisanych w pracy nawyków dotyczących m.in. diety, aktywności fizycznej czy też snu jest obiecująca w kontekście ich powiązania z ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych.

Dobrze zaprojektowane i mające wartość statystyczną badania są niezbędne do poszerzenia wiedzy na temat molekularnych mechanizmów leżących u podstaw zależności chorób sercowo-naczyniowych z długością telomerów i aktywnością telomerazy. Może to przyczynić się do zmniejszenia występowania niektórych jednostek chorobowych oraz pomóc w zapobieganiu ich powikłaniom, co miałoby korzystny wpływ dla jakości życia pacjentów ^[43].

5. Wnioski

Wydłużenie telomerów jest związane z wieloma czynnikami, takimi jak regularna aktywność fizyczna, zbilansowana dieta, prawidłowa masa ciała, unikanie stresu psychicznego oraz odpowiednia długość snu. Aktywność fizyczna, zwłaszcza trening wytrzymałościowy i wysokointensywny trening interwałowy, może zwiększać aktywność telomerazy i zapobiegać skracaniu telomerów. Istnieją dowody na to, że profesjonalni sportowcy mają lepszą równowagę redox, niższy poziom tkanki tłuszczowej i mniej wskaźników przewlekłego stanu zapalnego, co wpływa korzystnie na proces starzenia się. Dieta odgrywa również istotną rolę w utrzymaniu długości telomerów. Zdrowe wzorce żywieniowe, w tym spożywanie pokarmów roślinnych bogatych w przeciwutleniacze, mogą mieć korzystny wpływ na długość telomerów. Dieta śródziemnomorska została szczególnie dobrze zbadana pod kątem wpływu na telomery.

Otyłość i nieprawidłowa masa ciała są związane ze skracaniem się telomerów, dlatego utrata wagi może prowadzić do ich wydłużenia. Stres również wpływa na długość telomerów, skracając je poprzez tłumienie aktywności telomerazy. Medytacja i praktyki redukujące stres mogą mieć korzystny wpływ na ich długość poprzez zmianę reakcji na stres. Istnieje wiele czynników wpływających na długość telomerów, a zmiana stylu życia w kierunku zdrowych nawyków może przyczynić się do utrzymania ich w odpowiedniej kondycji i zdrowszego procesu starzenia się.

Badania jednoznacznie wykazują, że istnieje odwrotnie proporcjonalna zależność pomiędzy ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego

a wiekiem, czyli również długością telomerów. Pomiar długości telomerów może być obiecującym wskaźnikiem chorób wieku starczego m.in. cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca, chorób mózgowo-naczyniowych czy chorób naczyń obwodowych. Należy jednak dalej badać powyższe zagadnienie, ponieważ dotychczasowe badania zostały przeprowadzone na zbyt małej liczbie osób, aby jednoznacznie określić długość telomerów najlepszym aktualnym biomarkerem chorób wieku starczego, a w szczególności chorób układu sercowo-naczyniowego.

Bibliografia

- [1] Wysoczańska, B. (2013). Maintaining telomere length. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 67, 1319–1330. <https://doi.org/10.5604/17322693.1081034>.
- [2] Grill, S., & Nandakumar, J. (2020). Molecular mechanisms of telomere biology disorders. *Journal of Biological Chemistry*, jbc.REV120.014017. <https://doi.org/10.1074/jbc.rev120.014017>
- [3] Roake, C. M., & Artandi, S. E. (2016). Telomere-lengthening mechanism revealed. *Nature*, 539(7627), 35–36. <https://doi.org/10.1038/nature19483>.
- [4] Shay, J. W., & Wright, W. E. (2019). Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nature Reviews Genetics*, 20(5), 299–309. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0099-1>.
- [5] Yeh, J.-K., & Wang, C.-Y. (2016). Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes*, 7(9), 58. <https://doi.org/10.3390/genes7090058>.
- [6] Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 350(6265), 1193–1198. <https://doi.org/10.1126/science.aab3389>.
- [7] Sommer, A., & Royle, N. J. (2020). ALT: A Multi-Faceted Phenomenon. *Genes*, 11(2), 133. <https://doi.org/10.3390/genes11020133>.
- [8] Allaire, P., He, J., Mayer, J., Moat, L., Gerstenberger, P., Wilhorn, R., Strutz, S., Kim, D. S. L., Zenge, C., Cox, N., Shay, J. W., Denny, J., Bastarache, L., & Hebbring, S. (2023). Genetic and Clinical

- Determinants of Telomere Length. *Human Genetics and Genomics Advances*, 100201. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2023.100201>.
- [9] De Vitis, M., Berardinelli, F., & Sgura, A. (2018). Telomere Length Maintenance in Cancer: At the Crossroad between Telomerase and Alternative Lengthening of Telomeres (ALT). *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 606. <https://doi.org/10.3390/ijms19020606>.
- [10] Fulop T, Larbi A, Hirokawa K, et al. Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(5): 521–536, doi: 10.1007/s00281-020-00818-9.
- [11] Arsenis, N. C., You, T., Ogawa, E. F., Tinsley, G. M., & Zuo, L. (2017). Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, 8(27), 45008–45019. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16726>.
- [12] Lee, J., Lau, S., Meijer, E., & Hu, P. (2019). Living Longer, With or Without Disability? A Global and Longitudinal Perspective. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(1), 162–167. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz007>.
- [13] Werner, C. M., Hecksteden, A., Morsch, A., Zundler, J., Wegmann, M., Kratzsch, J., Thiery, J., Hohl, M., Bittenbring, J. T., Neumann, F., Böhm, M., Meyer, T., & Laufs, U. (2018). Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *European Heart Journal*, 40(1), 34–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy585>.
- [14] Aguiar, S. S., Sousa, C. V., Deus, L. A., Rosa, T. S., Sales, M. M., Neves, R. V. P., Barbosa, L. P., Santos, P. A., Campbell, C. S., & Simões, H. G. (2020). Oxidative stress, inflammatory cytokines and body composition of master athletes: The interplay. *Experimental Gerontology*, 130, 110806. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110806>.
- [15] Abrahin, O., Cortinhas-Alves, E. A., Vieira, R. P., & Guerreiro, J. F. (2019). Elite athletes have longer telomeres than sedentary subjects: A meta-analysis. *Experimental Gerontology*, 119, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.01.023>.

- [16] Simoes, H., Sousa, C., dos Santos Rosa, T., da Silva Aguiar, S., Deus, L., Rosa, E., Amato, A., & Andrade, R. (2017). Longer Telomere Length in Elite Master Sprinters: Relationship to Performance and Body Composition. *International Journal of Sports Medicine*, 38(14), 1111–1116. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120345>.
- [17] Sellami, M., Al-muraikhy, S., Al-Jaber, H., Al-Amri, H., Al-Mansoori, L., Mazloum, N. A., Donati, F., Botre, F., & Elrayess, M. A. (2021). Age and Sport Intensity-Dependent Changes in Cytokines and Telomere Length in Elite Athletes. *Antioxidants*, 10(7), 1035. <https://doi.org/10.3390/antiox10071035>.
- [18] Aguiar, S. S., Rosa, T. S., Neves, R. V. P., Leite, P. L. A., Maciel, L. A., Gutierrez, S. D., Rosa, E. C., Andrade, R. V., Degens, H., Korhonen, M. T., Lewis, J. E., & Simões, H. G. (2021). Telomere Length, SIRT1, and Insulin in Male Master Athletes: The Path to Healthy Longevity? *International Journal of Sports Medicine*. <https://doi.org/10.1055/a-1510-9259>.
- [19] Galiè, S., Canudas, S., Muralidharan, J., García-Gavilán, J., Bulló, M., & Salas-Salvadó, J. (2019). Impact of Nutrition on Telomere Health: Systematic Review of Observational Cohort Studies and Randomized Clinical Trials. *Advances in Nutrition*, 11(3), 576–601. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz107>.
- [20] Zgheib, N. K., Sleiman, F., Nasreddine, L., Nasrallah, M., Nakhoul, N., Isma'eel, H., & Tamim, H. (2018b). Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals. *Aging and Disease*, 9(1), 77. <https://doi.org/10.14336/ad.2017.0310>.
- [21] Meinilä, J., Perälä, M.-M., Kautiainen, H., Männistö, S., Kanerva, N., Shivappa, N., Hébert, J. R., Iozzo, P., Guzzardi, M. A., & Eriksson, J. G. (2019). Healthy diets and telomere length and attrition during a 10-year follow-up. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(10), 1352–1360. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0387-4>.
- [22] Davinelli, S., Trichopoulou, A., Corbi, G., De Vivo, I., & Scapagnini, G. (2019). The potential nutrigenoprotective role of Mediterranean diet and its functional components on telomere length dynamics. *Ageing Research Reviews*, 49, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.11.001>.

- [23] Crous-Bou, M., Molinuevo, J.-L., & Sala-Vila, A. (2019). Plant-Rich Dietary Patterns, Plant Foods and Nutrients, and Telomere Length. *Advances in Nutrition*, 10(Supplement_4), S296—S303. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz026>.
- [24] Rafie, N., Golpour Hamedani, S., Barak, F., Safavi, S. M., & Miraghajani, M. (2016). Dietary patterns, food groups and telomere length: a systematic review of current studies. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 151–158. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.149>.
- [25] Mason, A. E., Hecht, F. M., Daubenmier, J. J., Sbarra, D. A., Lin, J., Moran, P. J., Schleicher, S. G., Acree, M., Prather, A. A., & Epel, E. S. (2018). Weight Loss Maintenance and Cellular Aging in the Supporting Health Through Nutrition and Exercise Study. *Psychosomatic Medicine*, 80(7), 609–619. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000616>.
- [26] Epel, E. S., & Prather, A. A. (2018). Stress, Telomeres, and Psychopathology: Toward a Deeper Understanding of a Triad of Early Aging. *Annual Review of Clinical Psychology*, 14(1), 371–397. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054>.
- [27] Schutte, N. S., Malouff, J. M., & Keng, S.-L. (2020). Meditation and telomere length: a meta-analysis. *Psychology & Health*, 35(8), 901–915. <https://doi.org/10.1080/08870446.2019.1707827>.
- [28] Conklin, Q. A., King, B. G., Zanesco, A. P., Lin, J., Hamidi, A. B., Pokorny, J. J., Álvarez-López, M. J., Cosín-Tomás, M., Huang, C., Kaliman, P., Epel, E. S., & Saron, C. D. (2018). Insight meditation and telomere biology: The effects of intensive retreat and the moderating role of personality. *Brain, Behavior, and Immunity*, 70, 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.003>.
- [29] Conklin, Q. A., Crosswell, A. D., Saron, C. D., & Epel, E. S. (2019). Meditation, stress processes, and telomere biology. *Current Opinion in Psychology*, 28, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.11.009>.
- [30] Sabot, D., Lovegrove, R., & Stapleton, P. (2023). The association between sleep quality and telomere length: A systematic literature review. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 28, 100577. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100577>.

- [31] Topiwala, A., Taschler, B., Ebmeier, K. P., Smith, S., Zhou, H., Levey, D. F., Codd, V., Samani, N. J., Gelernter, J., Nichols, T. E., & Burgess, S. (2022). Alcohol consumption and telomere length: Mendelian randomization clarifies alcohol's effects. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01690-9>.
- [32] Dixit, S., Whooley, M. A., Vittinghoff, E., Roberts, J. D., Heckbert, S. R., Fitzpatrick, A. L., Lin, J., Leung, C., Mukamal, K. J., & Marcus, G. M. (2019). Alcohol consumption and leukocyte telomere length. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38904-0>.
- [33] Martins de Carvalho, L., Wiers, C. E., Manza, P., Sun, H., Schwandt, M., Wang, G.-J., Grassi-Oliveira, R., Godard, A. L. B., & Volkow, N. D. (2019). Effect of alcohol use disorder on cellular aging. *Psychopharmacology*, 236(11), 3245–3255. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05281-5>.
- [34] Maugeri, A., Barchitta, M., Magnano San Lio, R., La Rosa, M. C., La Mastra, C., Favara, G., Ferlito, M., Giunta, G., Panella, M., Cianci, A., & Agodi, A. (2021). The Effect of Alcohol on Telomere Length: A Systematic Review of Epidemiological Evidence and a Pilot Study during Pregnancy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 5038. <https://doi.org/10.3390/ijerph18095038>.
- [35] Khan, R. J., Gebreab, S. Y., Gaye, A., Crespo, P. R., Xu, R., & Davis, S. K. (2019). Associations of smoking indicators and cotinine levels with telomere length: National Health and Nutrition Examination Survey. *Preventive Medicine Reports*, 15, 100895. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100895>.
- [36] Isaevska, E., Moccia, C., Asta, F., Cibella, F., Gagliardi, L., Ronfani, L., Rusconi, F., Stazi, M. A., & Richiardi, L. (2021). Exposure to ambient air pollution in the first 1000 days of life and alterations in the DNA methylome and telomere length in children: A systematic review. *Environmental Research*, 193, 110504. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110504>.

- [37] Niehoff, N. M., Gammon, M. D., Keil, A. P., Nichols, H. B., Engel, L. S., Taylor, J. A., White, A. J., & Sandler, D. P. (2019). Hazardous air pollutants and telomere length in the Sister Study. *Environmental Epidemiology*, 3(4), Artykuł e053. <https://doi.org/10.1097/ee9.000000000000053>.
- [38] Haycock P C, Heydon E E, Kaptoge S, Butterworth A S, Thompson A, Willeit P et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2014; 349 :g4227 doi:10.1136/bmj.g4227.
- [39] Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Tsioufis K, Tousoulis D. Telomere Length: A Cardiovascular Biomarker and a Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 16;23(24):16010. doi: 10.3390/ijms232416010. PMID: 36555658; PMCID: PMC9781338.
- [40] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [41] Xiaofeng Xu, Haochang Hu, Ying Lin, Fangzhong Huang, Huihui Ji, Yin Li, Shaoyi Lin, Xiaomin Chen, Shiwei Duan, "Differences in Leukocyte Telomere Length between Coronary Heart Disease and Normal Population: A Multipopulation Meta-Analysis", *BioMed Research International*, vol. 2019, Article ID 5046867, 9 pages, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5046867>.
- [42] Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci*. 2014;7(3):161-7. doi: 10.2174/1874609808666150122153151.
- [43] Liu P, Zhang Y, Ma L. Telomere length and associated factors in older adults with hypertension. *Journal of International Medical Research*. 2019;47(11):5465-5474. doi:10.1177/0300060519882570.
- [44] Donnan GA. International journal of stroke. Editorial. *Int J Stroke*. (2008) 3:157. doi: 10.1111/j.1747-4949.2008.00208.x.
- [45] Tian Y, Wang S, Jiao F, Kong Q, Liu C, Wu Y. Telomere Length: A Potential Biomarker for the Risk and Prognosis of Stroke. *Front Neurol*. 2019 Jun 13;10:624. doi: 10.3389/fneur.2019.00624.

- [46] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [47] Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW: Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 2019; 62: pp. 3-16.
- [48] Cheng F, Carroll L, Joglekar MV, Januszewski AS, Wong KK, Hardikar AA, Jenkins AJ, Ma RCW. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Feb;9(2):117-126. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248477.

PRZEGLĄD METODYKI OZNACZANIA DŁUGOŚCI TELOMERÓW W DIAGNOSTYCE LABORATORYJNEJ

Karol Krystek¹, Maja Butrym², Honorata Buniowska², Marta Mielczarek³

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny
3. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny

Abstrakt: Telomery pełnią rolę ochronną dla końcowych fragmentów chromosomów, dzięki czemu zapewniają stabilność genomu. Utrzymanie prawidłowej długości telomerów ma kluczowe znaczenie dla zdrowia, a nieprawidłowa regulacja białek telomerowych lub telomerazy może prowadzić do wystąpienia błędów i sprzyjać występowaniu chorób. Pomiar długości telomerów jest obiecującym biomarkerem procesu starzenia się organizmu. Użyteczność tej miary zależy od ważnych i wiarygodnych technik pomiaru długości telomerów. W naszej pracy skupimy się na obecnie stosowanych metodach pomiaru długości telomerów, ich możliwościach i ograniczeniach. Duży wybór pozwala na dopasowanie najlepszej metody w zależności od badanej jednostki chorobowej, co ma duże znaczenie w diagnostyce i przyszłym procesie leczenia.

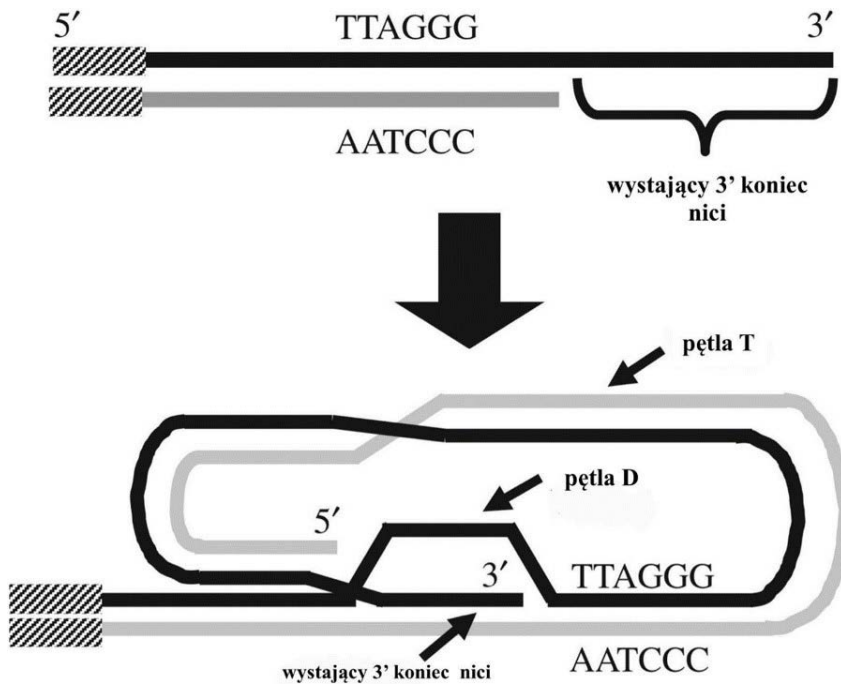
Słowa klucz: *biomarkery starzenia, diagnostyka chorób, długość telomerów, telomery, q-PCR*

Abstract: Telomeres have a protective role for the end fragments of chromosomes thus they ensure the stability of the genome. Maintaining the valid telomere length is crucial as incorrect regulation of telomeric proteins or telomerase can lead to abnormalities or diseases. The measurement of telomere length is a promising biomarker of the aging process. The usefulness of this method depends on significant and reliable telomere length measurement techniques. In our academic work, we will focus on the currently used methods of telomere length measurements, their possibilities and limitations. A great variety of methods allows one to choose the preferable one according to the disease, which is of vital importance to the diagnosis as well as to the future treatment.

Keywords: *biomarkers of aging, diagnosis of diseases, telomeres, telomere length, q-PCR*

1. Wprowadzenie

Telomery stanowią ochronę dla integralności DNA, pełniąc rolę osłonek na końcach chromosomów. Ich długość zmniejsza się wraz z wiekiem, co przyczynia się do procesu starzenia komórek [1]. Składają się one z powtórzonych sekwencji i są wiązane przez wiele białek oddziałujących z telomerami. W przypadku ssaków, DNA telomerów składa się z powtórzonych sekwencji dwuniciowych TTAGGG, a na końcu występują jednoniciowe fragmenty bogate w guaninę. Strukturalnie uważa się, że DNA telomerów tworzy pętlę T, gdzie koniec telomeru zagina się i 3'-końcowa nić bogata w guaninę wtacza się w dwuniciowe DNA, tworząc pętlę D (rycina 1.) [2]. Ta struktura zapewnia, że luźne końce DNA są umieszczone wewnątrz w strukturze [3].



Rycina 1. Model typowego telomeru zakończonego wystającym jednoniciowym końcem nici 3', który zapętla się do tyłu i wnika w podwójną nić DNA, tworząc pętlę T. Powoduje to przemieszczenie nici, tworząc jednoniciową telomerową pętlę D.

Telomery pełnią kluczową rolę w ochronie integralności genomu i zapewnieniu jego stabilności. Są utrzymywane przez kompleks telomery oraz unikalną strukturę nukleoproteinową, gdzie białka związane z

telomerami łączą się z telomerycznym DNA, tworząc specjalne kompleksy białko/DNA [2,4]. Tworzenie takich zapętlonych struktur chroni telomery przed przedwczesną degradacją [3]. Pomimo swojej heterogennej budowy telomery są aktywnie transkrybowane, w wyniku czego uzyskiwane są długie niekodujące RNA zwane TERRA (ang. *Telomeric repeat-containing RNA*). Cząsteczki TERRA odgrywają kluczową rolę w biologii telomerów, szczególnie w regulacji aktywności telomerazy i tworzeniu heterochromatyny na końcu chromosomów [5,6].

Kompleks telomerazy, składający się z odwrotnej transkryptazy telomerowej (TERT), telomeroowego składnika RNA (TERC) oraz innych czynników pomocniczych, jest odpowiedzialny za dodawanie powtórzeń telomerowych na końce chromosomów. Ten proces przeciwdziała skracaniu telomerów, które zachodzi wraz z każdą rundą replikacji DNA, znaną jako problem replikacji końców [2].

Prawidłowe utrzymanie telomerów ma ogromne znaczenie, ponieważ aberracyjna regulacja białek telomerowych lub telomerazy może prowadzić do nieprawidłowości i przyczyniać się do chorób, takich jak dyskeratoza wrodzona (DC) i nowotwory [1,2].

Pomiar długości telomerów jest obiecującym biomarkerem, który może przyczynić się do lepszej oceny ryzyka związanego ze zdrowiem. Jednak użyteczność tej miary zależy od ważnych i wiarygodnych technik pomiaru długości telomerów. Dlatego zrozumienie strategii pomiarowych i problemów związanych z długością telomerów jest konieczne do porównywania wyników opublikowanych przez różne zespoły badawcze oraz projektowania eksperymentów do przyszłych badań [7].

2. Metody oznaczania telomerów

Skracanie się telomerów jest dobrze znaną cechą starzenia się komórek, jak i całego organizmu. Dla chorób związanych z zaawansowanym wiekiem charakterystyczne jest przyspieszone tempo skracania się telomerów, stąd długość telomerów (ang. *telomere length* – TL) jest jednym z najlepszymi biomarkerami starzenia, pomimo ostatnio odkrytych ograniczeń tego wskaźnika [8]. Z uwagi na użyteczność telomerów jako jednego z bardziej kluczowych biomarkerów w badaniach fizjologicznych, psychologicznych i biobehawioralnych ważna jest znajomość różnic metodologicznych pomiędzy stosowanymi metodami mierzenia wymienionego wskaźnika [9]. Kluczowe jest zrozumienie wad i zalet pomiarów TL, ponieważ krótkie telomery ograniczają

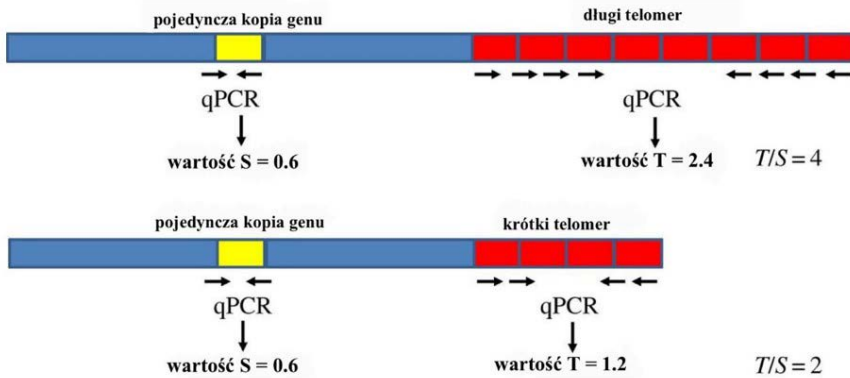
długoterminowe podziały komórek macierzystych, co jest znaczące w procesach odbudowy tkanek. Obecność zaburzeń genetycznych wpływających na telomery prowadzi do wcześniejszego wystąpienia początków choroby, dlatego ważne są solidne i powtarzalne pomiary długości telomerów, które mogą pozwolić przewidzieć początek niektórych patologii genetycznych [10]. Przy pomiarach TL warto zdawać sobie sprawę, że nie jest to parametr łatwy do oznaczenia i nawet czynniki techniczne w projekcie badawczym mogą stwarzać problemy w jednoznacznej interpretacji wyników, zarówno sposób przygotowania próbek, ale też metodologia zastosowana do ekstrakcji DNA i pomiaru długości telomerów [11].

Do metod używanych w analizie długości telomerów należą: Q-PCR (ang. *Quantitative Polymerase Chain Reaction*), analiza TRF (ang. *Terminal Restriction Fragment*), odmiana metody Q-FISH (ang. *Quantitative Fluorescence In Situ Hybridization*), STELA (ang. *Single Telomere Length Analysis*) oraz TeSLA (ang. *Telomere Shortest Length Assay*) [8].

2.1. Metoda Q-PCR

Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (qPCR) została po raz pierwszy opisana przez Richarda Cawthona w 2002 roku w jego publikacji. Zasada tej metody polega na tym, że siła sygnału telomerów na genom mierzona metodą qPCR reprezentuje średnią długość telomerów w danej próbce DNA [12]. W swoim doświadczeniu Cawthon określał o ile próbka badanego DNA różniła się od referencyjnej próbki DNA pod względem stosunku liczby kopii powtórzeń telomerów do liczby kopii pojedynczego genu. Stosunek ten powinien być proporcjonalny do średniej długości telomerów. Liczbę powtórzeń telomerów w każdej próbce eksperymentalnej mierzono jako poziom rozcieńczenia wybranej referencyjnej próbki DNA, który doprowadziłby do równoważności próbek eksperymentalnej i referencyjnej pod względem liczby cykli PCR potrzebnych do wytworzenia danej ilości telomerów PCR podczas amplifikacji materiału genetycznego. Analogicznie, względna ilość pojedynczej kopii genu w każdej próbce eksperymentalnej została wyrażona jako poziom rozcieńczenia referencyjnej próbki DNA, która jest potrzebna do dopasowania jej do próbki eksperymentalnej w odniesieniu do liczby cykli PCR potrzebnych do wytworzenia danej ilości produktu PCR z pojedynczą kopią genu podczas wykładniczej fazy PCR. Dla każdej próbki doświadczalnej stosunek tych współczynników rozcieńczenia jest względnym stosunkiem średniej długości telomerów do pojedynczej kopii genu określanej jako

długość względna telomerów (T/S). Stosunek T/S wynosi 1, gdy nieznan DNA jest identyczny z DNA referencyjnym pod względem stosunku liczby kopii powtórzeń telomerów do liczby kopii pojedynczego genu ^[13].



Rycina 2. Średnia długość telomerów (T) w porównaniu z pojedynczą (S) kopią genu, wyrażone jako stosunek T/S dla długiego oraz krótkiego telomeru.

Cawthon w swojej publikacji z 2009 roku opisał monochromatyczną multipleksową metodę qPCR (mmQPCR). Przypuszczano, że niemożliwe jest określenie względnej liczby kopii dwóch różnych sekwencji DNA w multipleksowej qPCR przy użyciu pojedynczego barwnika interkalującego DNA, ponieważ gromadzący się sygnał fluorescencyjny pochodzi z obu amplikonów ^[14]. Metoda mmQPCR jednocześnie mierzy sygnały telomerów i pojedynczej kopii genu w reakcji w jednej probówce. Jest to możliwe, ponieważ telomery występują w znacznie większej ilości niż geny z pojedynczą kopią. Sygnały telomerowe są zbierane we wczesnych cyklach PCR, zanim sygnały pojedynczej kopii genu wzrosną powyżej linii podstawowej. Sygnały pojedynczej kopii genu natomiast są zbierane w takiej temperaturze, która całkowicie topi produkty telomerowe. Ta monochromatyczna multipleksująca metoda PCR eliminuje zmienność testu spowodowaną potencjalnie zmiennymi ilościami DNA pipetowanymi w oddzielnych reakcjach T i S, co stanowi wadę protokołu opisanego w artykule z 2002 roku. Metoda mmQPCR jest również bardziej wydajna, a użyte w niej odczynniki tańsze ^[12].

2.2. Metoda TRF

Długość telomerów można mierzyć pośrednio za pomocą techniki zwanej analizą fragmentów restrykcyjnych telomerów (TRF). Technika

ta stanowi zmodyfikowany *Southern blot*, który mierzy niejednorodny zakres długości telomerów w populacji komórek przy użyciu rozkładu długości końcowych fragmentów restrykcyjnych. Metoda ta została opisana przez Harleya i wsp. w 1990 roku oraz przez Ouellette i wsp. w 2000 roku. TRF może być stosowana w komórkach eukariotycznych. Zasada tej metody opiera się na braku miejsc rozpoznawanych przez enzymy restrykcyjne w tandemowych powtórzeniach telomerowych TTAGGG, dlatego trawienie genomowego DNA, a nie telomerowego DNA, kombinacją 6-zasadowych endonukleaz restrykcyjnych zmniejsza wielkość genomowego DNA do mniej niż 800 par zasad ^[15].

2.3. Metoda STELA

Analiza długości pojedynczego telomeru (STELA) to jednocząsteczkowa metoda o wysokiej rozdzielczości wykorzystywana do określania rozkładu długości telomerów, w tym rozmiarach telomerów o niskich zakresach, które nie zawsze są możliwe do oznaczenia w przypadku innych powszechnie stosowanych technologii. STELA jest pracochłonną techniką opartą na hybrydacji typu *Southern*, więc nie nadaje się dobrze do analizy dużych kohort ani do zastosowań w laboratoriach klinicznych. Aby przezwyciężyć te ograniczenia, STELA została przystosowana do wysokoprzepustowej analizy (HT-STELA) populacji komórek nowotworowych i z powodzeniem zastosowana do przewidywania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytarną ^[16].

Innym ograniczeniem STELA jest fakt, iż nie wszystkie końce chromosomów posiadają unikalne sekwencje do projektowania starterów, a to ogranicza liczbę zakończeń chromosomów, które można śledzić. Aby spróbować rozwiązać ten problem, w 2010 roku wprowadzono metodę Universal STELA (U-STELA), która jest w stanie wykrywać telomery z każdego końca chromosomu, co umożliwia monitorowanie zmian w najkrótszym telomerze w komórkach. U-STELA nie jest natomiast w stanie wykryć telomery o długości powyżej 8 kb, co wpływa na wykrywanie i dokładność rozkładu długości telomerów. Można go jednak użyć do zliczenia liczb bezwzględnych najkrótszych telomerów, ale wymaga to ręcznego oznaczenia ilościowego setek rozmiarów telomerów wykrytych zarówno w STELA, jak i U-STELA ^[8].

2.4. Metoda Q-FISH

Ilościowa fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (Q-FISH) jest jedną z kilku metod, które pozwalają ocenić długość poszczególnych telomerów w komórce. Technika ta opiera się na hybrydyzacji *in situ* wykorzystując wysoce specyficzną sondę zawierającą peptydowy kwas nukleinowy znakowany fluorochromem (sondy PNA) do oznaczania liczby powtórzeń telomerowych w utrwalonym i rozproszonym chromosomie metafazowym. Po hybrydyzacji *in situ* intensywność fluorescencji sygnału docelowej sekwencji telomerów jest proporcjonalna do liczby powtórzeń telomerowych, co odpowiada długości względnej telomerów [17].

Q-FISH może mierzyć długość telomerów na każdym końcu chromosomu z większą dokładnością, ale wymaga do tego proliferujących komórek. Komercyjna modyfikacja Q-FISH, określana jako wysokoprzepustowa Q-FISH (HT-Q-FISH), wykorzystuje zautomatyzowane procedury na 384-dółkowych płytkach do badań utrwalonych limfocytów na dużą skalę [18].

2.5. Metoda TeSLA

Aby odpowiedzieć na zapotrzebowanie na bardziej czułą, dokładną i bezstronną metodę pomiaru długości wszystkich telomerów, w tym najkrótszych telomerów, bez wykrywania sekwencji tandemowych telomerowego DNA, opracowano metodę polegającą na analizie najkrótszej długości chromosomów (TeSLA). Technika ta wymaga niewielkich ilości (mniej niż jeden mikrogram) początkowego DNA i wykorzystuje ulepszoną strategię ligacji i trawienia w oparciu o klasyczną analizę *Southern blot* z bardzo czułą sondą znakowaną digoksygeniną [19]. TeSLA pozwala również na wykorzystanie przyjaznego dla użytkownika oprogramowania do przetwarzania obrazu do automatycznego pomiaru rozkładu telomerów na różnych długościach. Pozwala to zmierzyć ilość oraz dystrybucję telomerów od mniej niż 1 kb do około 18 kb. Dzięki TeSLA subtelne zmiany długości telomerów mogą być monitorowane w krótszym czasie, a metoda ta zapewnia wgląd w dynamikę zmian telomerowych podczas różnych procesów komórkowych [20].

3. Dyskusja

Najczęściej stosowaną metodą oznaczania długości telomerów pozostaje nadal ilościowy PCR, ponieważ jest to metoda tania, łatwa w wykonaniu,

a do jego przeprowadzenia wystarczą niewielkie ilości DNA. Duża przepustowość tej metody pozwala na zastosowanie jej w badaniach na dużych populacjach, co stanowi ważną zaletę^[12]. Ograniczeniami PCR są często występujące duże różnice między różnymi laboratoriami, ale mimo to powtarzalność jest najlepsza w warunkach komercyjnych^[8]. W metodzie TRF, będącej modyfikacją techniki Southern blot, potrzebna jest duża ilość DNA, co ogranicza jej zastosowanie w wielu badaniach. Ponadto pomiar TRF obejmuje dodatkowo region subtelomeryczny, co może skutkować przeszacowaniem długości telomerów, dlatego konieczna jest standaryzacja enzymów restrykcyjnych stosowanych do porównania badań pomiędzy laboratoriami^[8, 21]. Metoda STELA jest również modyfikacją *Southern blot*, co ogranicza jej użycie w analizach dużych kohort i w badaniach klinicznych. Działa tylko na niewielkim podziorze pojedynczych ludzkich chromosomów^[16]. Ograniczeniem metody Q-FISH jest odpowiedni rodzaj komórek, które można zbadać^[18]. Najbardziej czułą, dokładną metodą pomiaru długości telomerów jest metoda TeSLA jednak z uwagi na dużą czasochłonność i małą przepustowość nie jest ona często wybierana^[8].

Na podstawie dostępnej literatury można wysunąć wniosek o korelacji między długością telomerów a stanami patologicznymi zależnymi od wieku (Rycina 3.), niestety nie są one do końca spójne. Nadal brakuje zrozumienia mechanizmu tych powiązań. Nie do końca wiadomo czy skracanie telomerów jest przyczyną, czy konsekwencją chorób związanych ze starzeniem. Kluczowe jest zwrócenie uwagi, że starzenie się jest procesem niezwykle złożonym i obejmuje wiele ścieżek^[22, 23]. Pomiary starzenia biologicznego przeprowadzone za pomocą podejść opartych na TL lub innych pomiarach, np. zegar epigenetyczny związany z metylacją DNA mogą mierzyć różne aspekty procesu starzenia, dlatego rozsądne jest stosowanie ich razem a nie osobno^[9]. Jednakże, to skracanie się telomerów, które w dalszej kolejności może prowadzić do ich dysfunkcji, koreluje z wieloma chorobami związanymi z wiekiem, np. bezpłodnością, zapaleniem stawów, cukrzycą, nowotworami, chorobami sercowo-naczyniowymi i neurodegeneracyjnymi^[8]. W ostatnim czasie pojawiło się więcej dowodów z dużych badań kohortowych wykazujących, że bezpośredni pomiar długości telomerów jest istotny dla oceny śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i ryzyka chorób układu sercowo naczyniowego u osób poniżej 75 roku życia^[10]. Zrozumienie mechanizmów regulujących homeostazę telomerów oraz czynników przyczyniających się do dysfunkcji telomerów w przyszłości powinny pomóc w opracowaniu odpowiednio dokładnych narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych dla tych chorób^[2].



Rycina 3. Istnieje wiele dowodów na to, że choroby związane z wiekiem są powiązane ze skracaniem się telomerów. Prawie wszystkie z powyższych przypadków są skorelowane, ponieważ większość oznaczeń mierzy średnią lub względną długość telomerów w badaniach przekrojowych.

4. Podsumowanie

Oznaczanie długości telomerów jest potencjalnie najlepszym biomarkrem procesu starzenia się komórek w organizmie człowieka. Duży wybór metodyki pozwala na dopasowanie najbardziej dokładnej i czulej metody pomiaru TL w zależności od badanej jednostki chorobowej. Choroby występujące w starszym wieku człowieka charakteryzują się krótszymi fragmentami chromosomów danych genów w porównaniu do chromosomów osób młodych i zdrowych, co pozwala na wykorzystanie potencjału pomiaru TL do szybszej diagnostyki chorób związanych z wiekiem (takich jak: choroby układu sercowo-naczyniowego, nowotwory, cukrzyca), u których istotne jest natychmiastowe rozpoznanie choroby i zastosowanie prawidłowego leczenia. Należy jednak dalej badać powyższe zagadnienie, ponieważ nie do końca wiadomo czy skracanie się telomerów jest przyczyną czy też skutkiem wystąpienia chorób cywilizacyjnych lub nowotworów. Wymienione w artykule metody badania pomiaru TL charakteryzują się szerokim zastosowaniem, jednak dalej

najczęściej używaną metodą w laboratorium jest ilościowy PCR, ponieważ jest to metoda prosta, tania i skuteczna.

Bibliografia

- [1] Arsenis, N. C., You, T., Ogawa, E. F., Tinsley, G. M., & Zuo, L. (2017). Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, 8(27), 45008–45019. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16726>
- [2] Lu, W., Zhang, Y., Liu, D., Songyang, Z., & Wan, M. (2013). Telomeres—structure, function, and regulation. *Experimental Cell Research*, 319(2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.09.005>.
- [3] Turner, K., Vasu, V., & Griffin, D. (2019). Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells*, 8(1), 73. <https://doi.org/10.3390/cells8010073>.
- [4] Shay, J. W., & Wright, W. E. (2019). Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nature Reviews Genetics*, 20(5), 299–309. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0099-1>.
- [5] Lalonde, M., & Chartrand, P. (2020). TERRA, a Multifaceted Regulator of Telomerase Activity at Telomeres. *Journal of Molecular Biology*, 432(15), 4232–4243. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.02.004>.
- [6] Bettin, N., Oss Pegorar, C., & Cusanelli, E. (2019). The Emerging Roles of TERRA in Telomere Maintenance and Genome Stability. *Cells*, 8(3), 246. <https://doi.org/10.3390/cells8030246>.
- [7] Montpetit AJ, Alhareeri AA, Montpetit M, Starkweather AR, Elmore LW, Filler K, Mohanraj L, Burton CW, Menzies VS, Lyon DE, Jackson-Cook CK. Telomere length: a review of methods for measurement. *Nurs Res*. 2014 Jul-Aug;63(4):289-99. doi: 10.1097/NNR.0000000000000037. PMID: 24977726; PMCID: PMC4292845.
- [8] Lai, T.-P., Wright, W. E., & Shay, J. W. (2018). Comparison of telomere length measurement methods. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1741), 20160451. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0451>.

- [9] Vaiserman, A., & Krasnienkov, D. (2021). Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Frontiers in Genetics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.630186>.
- [10] Fasching, C. L. (2018). Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 55(7), 443–465. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1504274>.
- [11] Turner, K., Vasu, V., & Griffin, D. (2019). Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells*, 8(1), 73. <https://doi.org/10.3390/cells8010073>.
- [12] Lin J, Smith DL, Esteves K, Drury S. Telomere length measurement by qPCR - Summary of critical factors and recommendations for assay design. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Jan;99:271-278. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.005. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30343983; PMCID: PMC6363640.
- [13] Richard M. Cawthon, Telomere measurement by quantitative PCR, *Nucleic Acids Research*, Volume 30, Issue 10, 15 May 2002, Page e47, <https://doi.org/10.1093/nar/30.10.e47>.
- [14] Richard M. Cawthon, Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method, *Nucleic Acids Research*, Volume 37, Issue 3, 1 February 2009, Page e21.
- [15] Mender, I. and Shay, J. W. (2015). Telomere Restriction Fragment (TRF) Analysis. *Bio-protocol* 5(22): e1658. DOI: 10.21769/BioProtoc.1658.
- [16] Norris, K., Walne, A.J., Ponsford, M.J. et al. High-throughput STELA provides a rapid test for the diagnosis of telomere biology disorders. *Hum Genet* 140, 945–955 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02257-4>.
- [17] Barkovskaya, M. S., Bogomolov, A. G., Knauer, N. Y., Rubtsov, N. B., & Kozlov, V. A. (2017). Development of software and modification of Q-FISH protocol for estimation of individual telomere length in immunopathology. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 15(02), 1650041. doi:10.1142/s0219720016500414.

- [18] Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, Lansdorp PM. 2006 Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). *Nat. Protoc.* 1, 2365–2376. (doi:10.1038/nprot.2006.263) Crossref, PubMed, ISI, Google Scholar.
- [19] Lai TP, Wright WE, Shay JW. 2016 Generation of digoxigenin-incorporated probes to enhance DNA detection sensitivity. *Biotechniques* 60, 306–309. <https://doi:10.2144/000114427>.
- [20] Lai, TP., Zhang, N., Noh, J. et al. A method for measuring the distribution of the shortest telomeres in cells and tissues. *Nat Commun* 8, 1356 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01291-z>.
- [21] Wang, Y., Savage, S., Alsaggaf, R., Aubert, G., Dagnall, C., Spellman, S., Lee, S., Hicks, B., Jones, K., Katki, H., & Gadalla, S. (2018). Telomere Length Calibration from qPCR Measurement: Limitations of Current Method. *Cells*, 7(11), 183. <https://doi.org/10.3390/cells7110183>.
- [22] De Meyer, T., Nawrot, T., Bekaert, S., De Buyzere, M. L., Rietzschel, E. R., & Andrés, V. (2018). Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(7), 805–813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.014>.
- [23] Hartmann, A., Hartmann, C., Secci, R., Hermann, A., Fuellen, G., & Walter, M. (2021). Ranking Biomarkers of Aging by Citation Profiling and Effort Scoring. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.686320>.

INNOWACYJNA PROFILAKTYKA BIOFILMU, CZYLI GUIDED BIOFILM THERAPY

Maja Kruplewicz, Karolina Kruk, Wojciech Jaworski,
Wiktoria Sokołowska, Barbara Sławińska, Natalia Zawronek

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi Katedra i Zakład Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: W jamie ustnej człowieka występuje ponad 700 gatunków drobnoustrojów, które tworzą biofilm. Ilość i złożoność biofilmu zwiększa się z czasem, przez co wpływa na środowisko jamy ustnej. Prowadzi to do rozwoju próchnicy, zapaleń dziąseł i przyzębia. Regularne usuwanie biofilmu przez higienę jamy ustnej zarówno domową, jak i profesjonalną jest kluczowym elementem zapobiegającym próchnicy oraz chorobom przyzębia. Dlatego, ważne jest aby masa biofilmu w jamie ustnej była na jak najniższa. Najskuteczniejszym sposobem usunięcia złogów nazębnych jest wizyta u stomatologa i profesjonalna higienizacja. Obecnie złogi nazębne możemy usunąć za pomocą skalingu nadzdziałowego lub poddziałowego (ang. scaling and root planing (SRP)) używając narzędzi ręcznych oraz za pomocą ultradźwięków, czy laserów. W profilaktyce jamy ustnej została opracowana nowatorska metoda Guided Biofilm Therapy (GBT), zapewniająca korzystne efekty w usuwaniu biofilmu oraz niosąca wiele zalet dla pacjenta i lekarza.

Słowa kluczowe: biofilm, płytka nazębna, GBT, profilaktyka

Abstract: There are more than 700 species of microorganisms, in the human mouth that form a biofilm. The amount and complexity of the biofilm increase over time, which affects the oral environment. This leads to the development of caries, gingivitis and periodontal disease. Regular biofilm destruction by oral hygiene at home and professional level is a key element in preventing caries and periodontal disease. Therefore, it is important to keep the biofilm level in the mouth as low as possible. The most effective way to remove tartar is a visit to the dentist and professional hygiene. Nowadays, dental deposits can be removed using scaling or scaling and root planing (SRP) using hand tools and using ultrasound or laser. In oral prophylaxis, the innovative Guided Biofilm Therapy (GBT) method has been developed, providing beneficial effects in the removing biofilm and bringing many advantages for both the patient and the doctor.

Keywords: biofilm, dental plaque, GBT, prevention.

1. Wstęp

Po raz pierwszy terminu „biofilm” użyto w 1975 roku, w pionierskich badaniach przeprowadzonych przez Costerton i wsp., w których wykazano, że mikroorganizmy nie są bytami swobodnie pływającymi, a przylegającymi do powierzchni zębów ^[1].

Obecnie przyjmuje się, że biofilm dentystyczny jest złożoną, osiadłą, zróżnicowaną jednostką wielokomórkowych drobnoustrojów, otoczonych przez warstwę substancji organicznych i nieorganicznych, przez nie wytworzonych. Może znajdować się na biotycznych i abiotycznych powierzchniach jamy ustnej ^[2,3]. W skład mikroflory płytki nazębnej wchodzi bakterie Gram-dodatnie i ujemne, gatunki fakultatywnie beztlenowe i bezwzględnie beztlenowe. Mogą również zawierać pierwotniaki, wirusy i grzyby ^[2,4].

Kluczowym składnikiem biofilmu jest macierz, która zawiera polisacharydy, białka, kwasy nukleinowe, surfaktanty, fosfolipidy oraz wodę ^[5].

Rozwój płytki nazębnej jest procesem złożonym i wieloetapowym. Składa się z adhezji odwracalnej, adhezji nieodwracalnej oraz dojrzewania biofilmu. W ostatnim etapie następuje rozwój biofilmu do tzw. krytycznej grubości i odczepianie się uformowanej struktury ^[6,7].

Płytką nazębna odgrywa znaczącą rolę w etiopatogenezie próchnicy zębów, chorób przyzębia i zapaleniach tkanek okołowszczepowych ^[8].

Dlatego bardzo ważna jest higienizacja jamy ustnej, która zapobiega powstawaniu płytki nazębnej. Opiera się na regularnym czyszczeniu zębów zarówno w sposób mechaniczny i chemiczny. Dodatkowo za złoty standard uważa się głęboki scaling nad i podziąsłowy wraz z wygładzeniem korzenia (SRP). Obecnie nowością w usuwaniu biofilmu stała się „sterowana terapia biofilmu”, czyli GBT ^[2].

2. Co to jest Guided Biofilm Therapy?

GBT, czyli sterowana terapia biofilmu jest nowym schematem stosowanym w profesjonalnej profilaktyce stomatologicznej. Ma na celu skuteczne usunięcia szkodliwej płytki nazębnej, kamienia nazębnego oraz przebarwień występujących w jamie ustnej. Protokół ten skonstruowany jest z ośmiu modułów, które można stosować indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta ^[9,10].

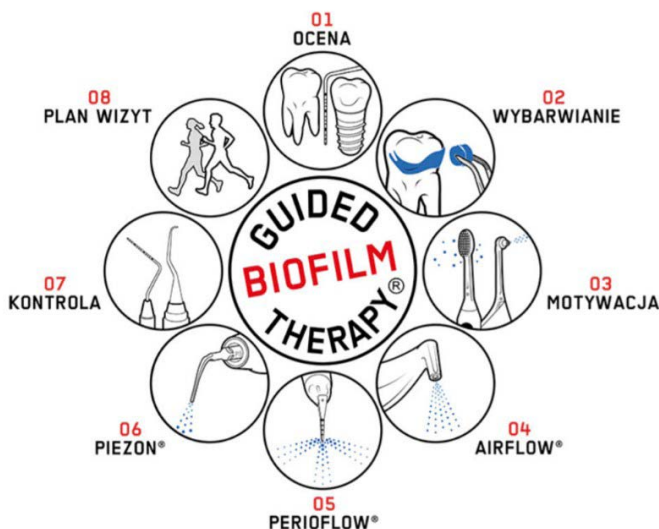
GBT zostało opracowane z myślą o uświadomieniu pacjenta w tematyce profilaktyki, a w szczególności tematyki biofilmu oraz motywacji pacjenta

w codziennym dbaniu o higienę jamy ustnej. Podstawowymi instrumentami stosowanymi do bezpośredniego zarządzania biofilmem są narzędzia do abrazyj powietrznej piaskiem z erytryolem (Airflow) oraz urządzenia ultrasoniczne piezo (piezon). Aczkolwiek jeżeli jest taka potrzeba stosowana jest również specjalna końcówka Periflow. Terapia została opracowana przez szwajcarską firmę Electro Medical System (EMS), która współpracowała m.in. ze Swiss Dental Academy (SDA) oraz Uniwersytetem w Brescii [11]. Przy pracy nad GBT kierowano się również poprawą komfortu pacjenta poprzez zmniejszenie bólu podczas zabiegu, skrócenie czasu trwania zabiegu czy zminimalizowanie krwawienia z dziąseł [9].

Inną zaletą GBT jest również bardziej efektywne usuwanie biofilmu, dzięki stosowaniu środka ujawniającego płytkę nazębną, co ma swoje przełożenie w badaniach mikrobiologicznych oraz chorobach przyzębia i chorobach okołaimplantowych [11, 12].

3. Protokół postępowania wg GBT

GBT jest złożone z odrębnych protokołów (Ryc. 1). Włączenie konkretnej procedury do terapii jest uzależnione od stanu pacjenta oraz decyzji lekarza stomatologa, który przeprowadza profilaktykę. Zróżnicowanie przypadku klinicznego ma fundamentalny wpływ na wybór wyselekcjonowanych technik wchodzących w skład GBT [14].



Rycina 1 Na rysunku zostało zaprezentowane osiem modułów, z których składa się GBT w praktyce [13].

3.1. Wywiad i wstępna diagnoza

Pierwszą procedurą rozpoczynającą terapię jest diagnoza kliniczna. Lekarz stomatolog bada jamę ustną pacjenta. Przeprowadzony zostaje wywiad oraz ocena poziomu stanu zdrowia jamy ustnej, w której należy przede wszystkim potwierdzić lub wykluczyć czy zęby pacjenta są zdrowe, czy występuje próchnica, zapalenie dziąseł, zapalenie przyzębia, czy pacjent posiada implanty, a także czy pacjent choruje na mucositis czy peri-implantitis. Zalecane jest rozpoczęcie badania od płukania jamy ustnej roztworem chlorheksydyny (CHX) [13]. Zastosowanie 0.1% roztworu CHX pozwala na zredukowanie drobnoustrojów w aerozolu o około 60% [15].

3.2. Wybarwienie

Drugim etapem jest uwidocznienie biofilmu poprzez jego wybarwienie specjalnym roztworem (Ryc.2). Preparat można nakładać bawełnianym aplikatorem, pędzelkiem do aplikatora lub szczoteczką do zębów. Wybarwienie płytki bakteryjnej pomaga zidentyfikować biofilm. Jest to korzystne zarówno dla pacjenta, jak i lekarza. Pozwala zobaczyć, w których miejscach się gromadzi. Zaleca się pokazanie pacjentowi efektu po zastosowaniu środka ujawniającego płytkę nazębną, by zmotywować go do prowadzenia prawidłowej domowej higieny jamy ustnej, przechodząc do kolejnego protokołu GBT [11,13,16].



Rycina 2 Przedstawione zostały fotografie przed zastosowaniem środka wybarwiającego biofilm (BEFORE) oraz po zastosowaniu środka wybarwiającego i uwidocznieniu biofilmu (AFTER) [13].

3.3. Motywacja

Uświadamianie i edukacja jest bardzo ważnym etapem. Należy podkreślić znaczenie profilaktyki oraz wykonać instruktaż higieny jamy ustnej, aby uświadomić pacjenta i uwidocznić problem. Dodatkowo można zalecić odpowiednią szczoteczkę do zębów, pastę do zębów, szczoteczki międzyzębowe, nici dentystyczne, irygator ^[17].

3.4. AIRFLOW® MAX

Technologia AirFlow (Ryc.3) za pomocą strumienia powietrza z piaskiem pozwala na delikatne usunięcie biofilmu, przebarwień i wstępnie zmineralizowanej płytki w obrębie zagłębień i bruzd, na odsłoniętej zębiny, na wypełnieniach, przy zamkach ortodontycznych, na języku i podniebieniu, wokół implantów, poddąsłowo i międzyzębowo ^[9, 13].

Piaskiem używany w AIRFLOW® PLUS Powder jest erytrytol.

W przypadku większych osadów stosowany jest piasek z wodorowęglenem sodu (AIRFLOW® CLASSIC Comfort Powder). Dysza AIRFLOW® jest używana tylko do pracy naddąsłowej i w kieszeniach o głębokości do 4 mm ^[19].

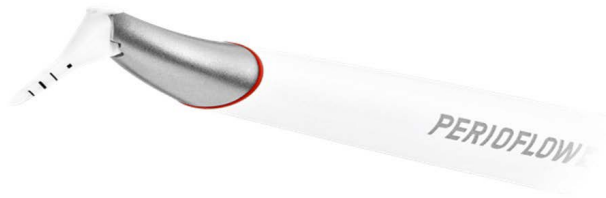
AIRFLOW® jest bezpieczna dla wszystkich rodzajów tkanek zęba, w tym dla zębiny, cementu, szkliwa i dziąseł. Dodatkowo zapobiega próchnicy i jej rozwojowi ^[21].



Rycina 3 Oryginalna dysza AIRFLOW® MAX ^[13].

3.5. PERIOFLOW®

W głębszych kieszonkach o głębokościach mieszczących się w przedziale od 4mm do 9 mm używane są dysze PerioFlow (Ryc. 4). Mogą być one stosowane wokół naturalnych zębów, jak i implantów. Dzięki posiadaniu specjalnej giętkiej końcówki i lekkiego korpusu stosowane są również do usuwania biofilmu z głębokich obszarów poddziąsłowych i furkacji. Bardzo dobrze nadaje się do wspomagania terapii periodontologicznej (SPT), profilaktyki pierwotnej i wtórnej oraz do konserwacji implantów, a także do niechirurgicznego leczenia periimplantitis i periodontitis. W PerioFlow stosowany jest piasek PLUS z erytrytolem ^[13,16,21,22].



Rycina 4 Fotografia przedstawia oryginalną rękojeść PERIOFLOW® ^[13].

3.6. PIEZON®

Końcówka ultradźwiękowa piezoceramiczna, usuwa pozostały kamień nazębny i twarde osady w minimalnie inwazyjny sposób ^[11,21].

Technologia jaka jest zastosowana w rękojeść PIEZON wykonuje ruchy liniowe, które są szczególnie delikatne dla tkanek zęba. Zapewniają precyzję i bezpieczeństwo podczas zabiegu. W przypadku kamienia nazębnego do 10mm w przestrzeni nad- i poddziąsłowej może być stosowana rękojeść PIEZON ze specjalną końcówką ^[13].



Rycina 5 Fotografia przedstawia oryginalną końcówkę PIEZON ^[13].

3.7. Kontrola

Kontrola jest również ważnym etapem, który pozwala uwidocznic zmiany próchnicowe, które przed zabiegiem nie były widoczne. Należy skontrolować czy kamień nazębny został całkowicie usunięty. Następnie przeprowadza się proces fluoryzacji w celu ochrony zębów [13].

4. Zalecenia po zastosowaniu Guided Biofilm Therapy

Po zabiegu GBT należy zastosować się do kilku zaleceń. Między innymi przez pierwszą godzinę po zabiegu należy powstrzymać się od jedzenia i picia. Przez całą dobę zaleca się stosowanie „białej diety”, czyli takiej która nie przebarwi płytki nazębnej oraz unikać kwaśnych produktów, a także produktów o lepkiej konsystencji. W pierwszych dniach po higienizacji należy szczotkować zęby za pomocą szczoteczki z miękkim włosiem. Dodatkowo zaleca się stosowanie płynów znoszących nadwrażliwość w razie wystąpienia czasowej nadwrażliwości zębów i działających na ciepło, zimno, smaki słodkie i kwaśne [26].

5. Erytrytol, a inne środki ściernie

Erytrytol jest poliolem (alkoholem cukrowym), nietoksycznym, chemicznie obojętnym i rozpuszczalnym w wodzie środkiem stosowanym w przemyśle spożywczym jako dodatek do żywności. Dzielne spożycie erytrytolu jest bezpieczne [27]. Udowodniono, że nie jest on metabolizowany po spożyciu oraz jest wydalany wraz z moczem w niezmięnionej postaci [28]. Erytrytol ma wyjątkowo drobne ziarna [29]. Wielkość cząsteczek w proszku na bazie erytrytolu ma maksymalnie 14 µm, w porównaniu z z wodorowęglanem sodu, który ma 40 µm i glicyną, która posiada 25 µm. Cechuje się niskoabrazywnością. Ze względu na mniejszy rozmiar cząsteczek jest wysoce skuteczny i znajdują praktyczne rozwiązanie podczas czyszczenia nad- i poddziąsłowego [10,16,18, 19]. Dodatkowo wykazano, że erytrytol posiada przeciwdrobnoustrojowy czynnik hamujący dla bakterii *S.gordonii* i *P.gingivalis* [20]. Ponadto proszek erytrytolu powoduje istotne zmniejszenie głębokości kieszonek (PPD) i krwawienia podczas sondowania (BOP) [27].

Wodorowęglan sodu (NaHCO₃) jest nietoksycznym, rozpuszczalnym w wodzie proszkiem stosowanym głównie do usuwania biofilmu naddziąsłowego. Jego cząsteczki posiadają wielkość do 250 µm. Cząsteczki NaHCO₃ mają wyrzeźbione i ostre krawędzie. Poprzez dużą ścierność jaka

charakteryzuje ten środek jego zastosowanie zostało ograniczone do usuwania rozległych przebarwień na zębach ^[29,30]. Długotrwałe stosowanie tego proszku może powodować ścieranie szkliwa oraz zwiększyć chropowatość powierzchni uzupełnienia ^[31,32]. Proszki NaHCO_3 są przeciwwskazane u osób z dietą o ograniczonej zawartości sodu oraz u pacjentów z chorobami nerek ^[33]. Ponadto powoduje korozję niektórych materiałów do wypełnień, takich jak złoto, amalgamat i kompozyty ^[34].

Glicyna jest najprostszym i głównym aminokwasem u ludzi ^[35]. Składa się z nietoksycznych i biokompatybilnych kryształów soli organicznych, mających powolną rozpuszczalność w wodzie. W 80% jest mniej ścierny niż NaHCO_3 , dzięki czemu wykazuje mniejsze uszkodzenia tkanek miękkich. Kształt cząsteczek jest podobny do wodorowęglanu sodu ^[2].

6. Zalety GBT

Według badań przeprowadzonych przez Vouros i wsp., do wspomagającego leczenia periodontologicznego, w którym porównano GBT z SRP, zakwalifikowano 50 pacjentów. Wyniki dotyczące bólu i doświadczenia pacjentów oraz ich lęków wykazały korzystną tendencję dla GBT. Pacjenci zgłosili mniejsze odczucie bólu i większe odczucie komfortu przy stosowaniu GBT niż podczas konwencjonalnej metody. Czas leczenia dla grupy GBT był krótszy zarówno na pierwszej, jak i na drugiej wizycie. Średnio o 5,5min na pierwszej wizycie i 3 min na drugiej wizycie. Ponadto GBT wykazało się równie skuteczne w usuwaniu biofilmu i redukcji krwawienia dziąseł w porównaniu z SRP. Klinicyści również stwierdzili, że GBT przyczynia się do redukcji zmęczenie dłoni, mniejszych wibracji oraz hałasu. Co więcej, czuli się bardziej komfortowo i z szacunkiem do pacjenta ^[9].

W badniu Hägi i wsp., którego celem było porównanie wyników klinicznych leczenia poddziąsłowego proszkiem erytrytolu oraz SRP podczas wspomaganego leczenia periodontologicznego (SPT), stwierdzono, że aplikacja poddziąsłowa proszkiem erytrytolu jest również skuteczna pod względem mikrobiologicznym. Wykazano lepsze wartości redukcji krwawienia podczas sondowania, jak i gojenia kieszonek w porównaniu z protokołem SRP ^[23].

W badaniach Averyanov i wsp. poddano obserwacji pacjentów ze współistniejącym początkowym i umiarkowanym uogólnionym zapaleniem przyzębia w okresie remisji w okresie 1,3 i 6 miesięcy po założeniu implantów. U pacjentów, u których zastosowano protokół GBT odnotowano mniejsze dolegliwości bólowe niż podczas wspomagającej terapii okołoimplantowa

(SPIT) według skali VAS. Wizualizacja biofilmu, dzięki użytemu wybarwianiu w GBT przyczyniła się do większej motywacji pacjentów i uznana została przez pacjentów jako ważny czynnik motywujący. Badania te wykazały wysoką skuteczność kliniczną protokołu GBT u pacjentów z implantami [24].

W badaniach przeprowadzonych przez Amate-Fernández i wsp. stwierdzono słabszą regenerację i hamowanie odrastania biofilmu nad implantami dentystycznymi po zastosowaniu proszku z erytrytolem i chlorheksydyną. Zaobserwowano znaczny spadek większości gatunków bakterii, co może mieć korzystny efekt dla pacjentów z zapaleniem tkanek okołowszczepowych [25].

7. Podsumowanie

Protokół GBT jest skuteczną metodą usuwania biofilmu i zmniejszenia krwawienia dziąseł. Niesie wiele korzyści zarówno pacjentom, jak i klinicytom. Są to zabiegi umożliwiające łagodne leczenie, ze zmniejszonym odczuwaniem bólu, co jest bardziej komfortowe dla pacjenta. Dodatkowo poprawiają estetykę i jednocześnie zdrowie pacjenta. Dla lekarza jest to również duża wygoda, gdyż skraca się czas zabiegu oraz zmniejsza się odczucie zmęczenia dłoni.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych powiązań materialnych z firmami, których produkty były tematem niniejszego rozdziału, a także nie uzyskali żadnego wynagrodzenia z tym związanego. Rozdział został napisany w celu rozwoju świadomości pasjonatów stomatologii, a nie w celach zarobkowych.

Referencje

- [1] Seneviratne, Chaminda Jayampath, Cheng Fei Zhang, and Lakshman Perera Samaranayake. "Dental plaque biofilm in oral health and disease." *Chinese Journal of Dental Research* 14.2 (2011): 87.
- [2] Shrivastava, Deepti, et al. "Novel approach to dental biofilm management through guided biofilm therapy (GBT): a review." *Microorganisms* 9.9 (2021): 1966.
- [3] Chałas, Renata, et al. "Płytką bakteryjna jako biofilm–zagrożenia w jamie ustnej oraz sposoby zapobiegania." *Advances in Hygiene*

- & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej 69 (2015).
- [4] Marsh, Philip D., and David J. Bradshaw. "Dental plaque as a bio-film." *Journal of industrial microbiology and biotechnology* 15.3 (1995): 169-175.
- [5] Jakubovics, Nicholas S., et al. "The dental plaque biofilm matrix." *Periodontology* 2000 86.1 (2021): 32-56.
- [6] Łyszcz, Małgorzata, and Instytut Uprawy Nawożenia i Gleboznawstwa–Państwowy. "Biofilm–złożona i wielokomórkowa struktura bakterii." W: *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce–Mikrobiologia i ekologia. Młodzi Naukowcy*, Poznań (2020): 54-60.
- [7] Czyzewska-Dors, E., Arkadiusz Dors, and Małgorzata Pomorska-Mól. "Właściwości biofilmu bakteryjnego warunkujące oporność na antybiotyki oraz metody jego zwalczania." *Życie Weterynaryjne* 93.11 (2018).
- [8] i Taryfikacji, Agencja Oceny Technologii Medycznych, and Wydział Oceny Technologii Medycznych. "Profilaktyka próchnicy zębów u dzieci i młodzieży".
- [9] Vouros, Ioannis, et al. "A novel biofilm removal approach (Guided Biofilm Therapy) utilizing erythritol air-polishing and ultrasonic piezo instrumentation: A randomized controlled trial." *International journal of dental hygiene* 20.2 (2022): 381-390.
- [10] Furrer, Céline, et al. "Patientenakzeptanz nach Umstellung auf «Guided Biofilm Therapy»." *Swiss Dental Journal* 131.3 (2021): 229-234.
- [11] Mensi, Magda, et al. "Plaque disclosing agent as a guide for professional biofilm removal: A randomized controlled clinical trial." *International journal of dental hygiene* 18.3 (2020): 285-294.
- [12] Buser, Daniel, et al. "10-year survival and success rates of 511 titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a retrospective study in 303 partially edentulous patients." *Clinical implant dentistry and related research* 14.6 (2012): 839-851.

- [13] https://www.ems-dental.com/pl/guided=-biofilm-therapy?gclid=EAIaIQobChMIgK_OiOnI9wIVmhh7Ch2R0QUjEAAAYASA-AEgJVtvD_BwE (Dostęp 18.02.2023).
- [14] Strafela-Bastendorf, Bastendorf KD. "Professionelles Biofilmmanagement–Tipps aus der Praxis." *Quintessenz* 67 (2016): 1069-1075.
- [15] Baehni, P. "Anwendung von Mundspülungen im Dentalbereich." *Prophylaxiedialog* 2009.1 (2008): 2.
- [16] Kurtzman, Gregori M., and E. F. D. A. Debbie Zafirooulos. "Guided Biofilm Therapy: Why and How of Oral Biofilm Management".
- [17] Mensi M., Agosti R., Cappa V. et al.: The efficacy of disclosing plaque agent as a guide to the supra-gingival biofilm removal. „Poster EURO PERio in London”, 2014.
- [18] Weusmann, Jens, et al. "Impact of glycine and erythritol/chlorhexidine air-polishing powders on human gingival fibroblasts: An in vitro study." *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger* 243 (2022): 151949.
- [19] dr Nadine Strafela-Bastendorf, dr Klaus-Dieter Bastendorf, " Profilaktyka, która sprawia, że pacjent jest zadowolony", TPS, 2020, 10/2020.
- [20] Hashino, Ei, et al. "Erythritol alters microstructure and metabolic profiles of biofilm composed of *S treptococcus gordonii* and *P orphyromonas gingivalis*." *Molecular oral microbiology* 28.6 (2013): 435-451.
- [21] Chatfield, Christina. "The days of plaque are long gone." *Dental Nursing* 14.4 (2018): 190-192.
- [22] Moëne, Raphaël, et al. "Subgingival plaque removal using a new air-polishing device." *Journal of periodontology* 81.1 (2010): 79-88.
- [23] Hägi, Tobias T. / Hofmänner, Petra / Salvi, Giovanni E. / Ramseier, Christoph A. / Sculean, Anton, „Clinical outcomes following subgingival application of a novel erythritol powder by means of air polishing in supportive periodontal therapy: A randomized, controlled clinical study”, Quintessence Publishing Deutschland, 2013, 753-761.

- [24] Averyanov, Sergey, et al. "IMPROVEMENT OF PERIODONTAL TREATMENT METHODS IN PATIENTS WITH DENTAL IMPLANTS." *Archiv EuroMedica* 12.1 (2022): 109-113.
- [25] Amate-Fernández, Patricia, et al. "Erythritol-enriched powder and oral biofilm regrowth on dental implants: an in vitro study." *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal* 26.5 (2021): e602.
- [26] <https://enel.pl/enelzdrowie/stomatologia/gbt-czyli-8-etapowa-higienizacja-jamy-ustnej-w-gabiniecie-stomatologicznym-dowiedz-sie-jak-przebiega> Dostęp: 23.02.2023.
- [27] Müller, Nada, et al. "Subgingival air-polishing with erythritol during periodontal maintenance: Randomized clinical trial of twelve months." *Journal of clinical periodontology* 41.9 (2014): 883-889.
- [28] Munro, I. C., et al. "Erythritol: an interpretive summary of biochemical, metabolic, toxicological and clinical data." *Food and chemical toxicology* 36.12 (1998): 1139-1174.
- [29] Janaphan, K., R. G. Hill, and D. Gillam. "Air-Polishing in Subgingival Root Debridement during Supportive Periodontal Care: A Review." *J. Orthod Craniofac Res* 2 (2020): 113.
- [30] Ng, Ethan, et al. "The efficacy of air polishing devices in supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis." *Quintessence Int* 49.6 (2018): 453-467.
- [31] Kontturi-Närhi, Vuokko, Seppo Markkanen, and Helena Markkanen. "Effects of airpolishing on dental plaque removal and hard tissues as evaluated by scanning electron microscopy." *Journal of periodontology* 61.6 (1990): 334-338.
- [32] Lubow, Richard M., and Robert L. Cooley. "Effect of air-powder abrasive instrument on restorative materials." *The Journal of prosthetic dentistry* 55.4 (1986): 462-465.
- [33] Barnes, Caren M., et al. "An in vitro comparison of the effects of various air polishing powders on enamel and selected esthetic restorative materials." *J Clin Dent* 25.4 (2014): 76-87.
- [34] Fleischer, Howard C., et al. "Scaling and root planing efficacy in multirrooted teeth." *Journal of periodontology* 60.7 (1989): 402-409.

- [35] Imenshahidi, M., and H. Hossenzadeh. "Effects of glycine on metabolic syndrome components: a review." *Journal of Endocrinological Investigation* (2022): 1-13.

ISBN: 978-83-67527-72-9