

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XIII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Innowacje w medycynie

- przegląd wybranych technologii XXI w.

Tom 13

Redakcja

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XIII

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

Redakcja

Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

Opieka naukowa

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

Recenzenci

dr n. med. Joanna Bartuś

lek. Michał Adamczyk

lek. Sugarmaa Baasansuren

mgr Kamila Kuśpiel

lek. Marta Mielczarek

lek. Kacper Palkij

mgr Magdalena Żegleń

Korekta redaktorska

Karol Łukomiak

Diana Łukomiak

Skład i projekt okładki

Karol Łukomiak

© Copyright by Authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-67527-98-9

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

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Łódź, wrzesień 2023

SPIS TREŚCI

Przedmowa	8
Inteligentny projekt – szczepionka przeciw polio typu 2 otrzymana metodami genetyki wstecznej	9
Marcin Goławski, Grzegorz Machelski, Monika Prokurat, Kinga Cogiel, Joanna Sobota	
Nowe spojrzenie na diagnostykę mononukleozy zakaźnej	26
Aleksandra Lasia, Izabela Kapuścińska	
Chirurgiczne leczenie migreny	38
Kinga Dworak, Natalia Trędota, Damian Zieliński, Kamila Tokarczyk, Karolina Sas	
Potencjalna alternatywa neuromodulacji z wykorzystaniem ultradźwięków	54
Adam Mitręga, Dominika Kaczyńska, Michał Bielówka, Łukasz Czogalik, Natalia Denisiewicz, Aleksandra Woław	
Breksanolon - nowa nadzieja w leczeniu depresji poporodowej	69
Karolina Handzel, Antoni Anczyk, Jacek Wysoczański, Radosław Dutczak, Jakub Ciesielka, Zuzanna Witkowska	
Icodec - potencjalny przełom w insulinoterapii	85
Maria Stachura, Zuzanna Sito, Julia Wypyszyńska, Natalia Zaboklicka	
Klaskoteron – miejscowy inhibitor receptorów androgenowych. Przełom w dermatologicznej farmakoterapii?	98
Wiktor Kruczek, Radosław Dutczak	

Risdiplam jako innowacja w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni	113
Zuzanna Złotnicka, Sebastian Kościjański, Karolina Zięba, Justyna Zientek, Iga Kwas, Kacper Kuzan	
Metody zapobiegania ostrego oraz przewlekłego odrzucania przeszczepu wątroby - aktualny stan wiedzy	138
Maciej Smreczak, Julia Cieśla, Michał Wilk, Patrik Walocho, Martyna Szlenk, Aleksandra Spychał	
Endometrioza – nowe możliwości terapeutyczne	169
Natalia Trędota, Kinga Dworak, Karolina Sas, Kamila Tokarczyk, Damian Zieliński	
Zastosowanie nowej klasy leków miejscowych i implantów w leczeniu jaskry	191
Patrycja Bonanaty, Natalia Nafalska, Małgorzata Stopyra, Wiktoria Hawel, Maksymilian Kściuczyk, Jakub Słota	
Podsumowanie najnowszych metod leczenia dermografizmu objawowego	209
Oskar Fogiel, Vanessa Gąsiorowska, Konrad Gigoń, Karolina Grodkowska, Paulina Jaruga, Michał Tutaj	
PSMA PET/CT w wykrywaniu przerzutów i wznowy nowotworu gruczołu krokowego	222
Karolina Sas, Kamila Tokarczyk, Damian Zieliński, Natalia Trędota, Kinga Dworak	
Nowe terapie w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego	236
Marlena Grzybek, Konrad Gigoń, Paulina Jaruga, Joanna Jureczko, Justyna Zientek, Karolina Zięba	
Chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii (HIPEC) w leczeniu przerzutów do otrzewnej jelita grubego	252
Justyna Zientek, Karolina Zięba, Sebastian Kościjański, Marlena Grzybek, Iga Kwas, Joanna Jureczko	
Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - obecny stan wiedzy i perspektywy leczenia oraz profilaktyki	264
Julia Cieśla, Maciej Smreczak, Patrik Walocho, Michał Wilk, Martyna Szlenk	

Nieukierunkowana spektrometria mas, jako nowe podejście do diagnostyki niepłodności mężczyzn	299
Damian Zieliński, Kamila Tokarczyk, Karolina Sas, Kinga Dworak, Natalia Trędotą	
Innowacje w elektrokardiografii	311
Aleksandra Woźław, Dominika Kaczyńska, Michał Bielówka, Małgorzata Planer, Adam Mitrega, Natalia Denisiewicz	
Innowacje w stymulacji bezelektrodowej serca	329
Szymon Warwas, Oliwia Jewuła, Dominika Majer, Emilia Słabońska, Krzysztof Krukowski, Monika Otocka	
Stenty i ich zastosowanie w kardiologii - historia oraz przegląd od wynalezienia po przyszłe perspektywy	349
Robert Kasza, Lidia Ziętek, Michał Janik, Jakub Staniszewski, Maciej Koźlik	
Wpływ stresu oksydacyjnego na patomechanizm chorób układu krążenia	367
Joanna Bączyk, Anna Krakowczyk, Katarzyna Grudnik, Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias	

PRZEDMOWA

Szanowni Czytelnicy!

Przedstawiamy Państwu trzynastą już odsłonę monografii „Innowacje w Medycynie”. Książki która powstała przez młodych dla młodych.

Książka zawiera 21 rozdziałów naukowych poświęconych przełomowym odkryciom w medycynie, które powstały w ostatnich latach. Pierw skupimy się na temacie postępów w dziedzinie chorób zakaźnych – technice wytwarzania szczepionek i diagnostyce mononukleozy. Kolejne rozdziały poświęcone są nowym metodom terapeutycznym – chirurgicznym podejściem do leczenia migreny, neuromodulacji czy wreszcie nowym lekami tj. breksanolon, icodec, klaskoteron czy risdiplam. W dalszej części książki pochylimy się nad ważnymi chorobami cywilizacyjnymi – endometriozą, jaskrą oraz chorobom onkologicznym. Na koniec przyjrzymy się innowacjom w kardiologii.

Książka przeznaczona jest dla menadżerów, nauczycieli akademicków, praktyków, medyków oraz wszystkich zainteresowanych omawianą tematyką.

Dziękujemy wszystkim którzy przyczynili się do jej powstania. Mamy głęboką nadzieję, że przyczyni się ona do dalszego rozwoju wiedzy medycznej i chęci tworzenia pasjonujących projektów naukowych.

*Jakub Kufel
Piotr Lewandowski*

Redaktorzy naukowci

INTELIGENTNY PROJEKT – SZCZEPIONKA PRZECIWIW POLIO TYPU 2 OTRZYMANA METODAMI GENETYKI WSTECZNEJ

Marcin Gołowski¹, Grzegorz Machelski²,
Monika Prokurat², Kinga Cogiel², Joanna Sobota²

1. Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki, Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Poliomyelitis, polio albo choroba Heinego-Medina jest chorobą wirusową, wywoływaną przez wirusa występującego jako 3 serotypy. Prowadzi ona do paraliżu kończyn. Epidemie w XIX i XX w. doprowadziły do opracowania szczepionek przeciwko tej chorobie: inaktywowanej Salka i atenuowanej Sabina. Korzystne właściwości szczepionki atenuowanej takie jak łatwość podaży i wywołanie odporności w błonach śluzowych stały się kluczowe dla programu eradykacji polio. Niestety, atenuowane wirusy Sabina łatwo ulegają rewersji do zjadliwych form, w szczególności dotyczy to serotypu 2. Choć dzikie wirusy polio serotypu 2 zostały wyeliminowane, to nadal obecne są te, które powstały w wyniku rewersji szczepu Sabina. Ich eliminacja jest niezwykle trudna, gdyż stosowanie szczepionki zawierającej szczep Sabina prowadzi do powstania kolejnych rewertantów. Doprowadziło to do opracowania nowej, atenuowanej szczepionki doustnej przeciwko wirusowi polio serotypu 2, co zostało opisane w tym rozdziale. Omówiono tutaj metody, które pozwoliły na zidentyfikowanie mutacji zapewniających stabilną atenuację i doprowadziły do opracowania dwóch kandydatów na szczepionkę. Opisano też badania kliniczne, które pozwoliły ocenić bezpieczeństwo i immunogenność nowej szczepionki. Przegląd zamyka opis badań przeprowadzonych po wprowadzeniu szczepionki do użycia. Nowa doustna szczepionka przeciw polio serotypu 2 dzięki stabilności genetycznej i niewielkiemu ryzyku rewersji do formy zjadliwej niewątpliwie będzie stanowić klucz do całkowitej eradykacji polio.

Słowa kluczowe: polio, nowa, szczepionka

Abstract: Poliomyelitis or polio is a viral disease caused by polio virus, which exists as 3 serotypes. It leads to limb paralysis. Epidemics in the nineteenth and twentieth century lead to the development of Salk's inactivated vaccine and Sabin's attenuated vaccine. Beneficial properties of the attenuated vaccine such as ease of administration and elicitation of mucosal immunity were key to polio eradication program. Unfortunately, Sabin's attenuated viruses can undergo reversion to virulent phenotype, which is particularly common for serotype 2. Although wild serotype 2 polio viruses were eliminated, the ones that originated from Sabin's vaccine are still present. Eliminating them is particularly difficult as the use of a vaccine containing Sabin's strain leads only to more revertants. This has led to the development of novel oral polio type 2 vaccine, which is the subject of this chapter. The methods which allowed for the identification of stable attenuating mutations and development of two vaccine candidates are described. Moreover, clinical trials of the candidates, where safety and immunogenicity of new vaccines were tested, are described. The review is concluded by the description of studies conducted after the introduction of the vaccine. Novel oral serotype 2 polio vaccine will undoubtedly be key to complete polio eradication thanks to its genetic stability and low reversion to virulence risk.

Keywords: polio, novel, vaccine

1. WSTĘP

Choroba Heinego-Medina, czyli poliomyelitis lub polio to choroba wywoływana przez nieobłonione, neurowirulentne wirusy polio (PV) należące do enterowirusów, do rodziny *Picornaviridae*. Zidentyfikowano 3 serotypy PV. Choroba jest przenoszona drogą fekalno-oralną. Wirusy wpięrw namnażają się w nosogardzieli, migdałkach, węzłach limfatycznych szyi, a następnie w kępkach Peyera jelita cienkiego. Okres inkubacji wynosi od 2 do 35 dni. Po 3 do 5 dniach wirus zaczyna być uwalniany z kałem osoby chorej. Największą ilość wirusa zainfekowany uwalnia 2-3 dni przed wystąpieniem objawów i do tygodnia po ich wystąpieniu. W tym czasie choroba jest bezobjawowa lub powoduje łagodne objawy typowe dla innych wirusowych chorób infekcyjnych układu pokarmowego, ale także oddechowego. W wyniku odpowiedzi immunologicznej z reguły dochodzi do wyzdrowienia. Sporadycznie dochodzi do drugorzędnej infekcji układu nerwowego za pośrednictwem wirusów, które przedostały się do układu krwionośnego. Wynikiem neuroinfekcji jest zniszczenie neuronów rogów przednich rdzenia kręgowego, czego efektem jest paraliż kończyn. Możliwe jest również przeniknięcie do rogów tylnych oraz neuronów ruchowych wzgórza i podwzgórza, a także opuszki. Zajęcie pnia mózgu, jak i paraliż mięśni oddechowych mogą prowadzić do śmierci chorego. Syndrom post-polio ma miejsce 25 do 30 lat po infekcji i dochodzi w nim do atrofii mięśni w wyniku degeneracji neuronów ruchowych [1].

PV pierwotnie występowały endemicznie, jednak w wyniku zmian społecznych pod koniec XIX wieku, zaczęły pojawiać się epidemie wirusa polio.

Przełomem w badaniach nad szczepionką było skuteczne wyhodowanie wirusów polio przez Johna Endersa, Thomasa Weller'a i Fredericka Robbinsa w 1949 roku, za co zostali nagrodzeni Nagrodą Nobla w 1954 roku. Pierwszą skuteczną szczepionkę inaktywowaną, podawaną domięśniowo (IPV – inactivated polio vaccine), otrzymał Jonas Salk na początku lat 50. XX w. Wprowadzono ją do użycia w 1955 roku. Drugą szczepionkę – atenuowaną doustną – otrzymał Albert Sabin, a pracę nad nią zakończył w roku 1957 (tOPV – trivalent oral polio vaccine). Zawierały one wszystkie trzy serotypy wirusa polio [1–4].

Szczepionki te zostały szybko zaadaptowane i pozwoliły znacząco zmniejszyć liczbę przypadków porażonego polio. Do lat 80. XX w. polio zostało wyeliminowane z większości krajów zindustrializowanych dzięki programom szczepień. W roku 1988 Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) utworzyła Globalną Inicjatywę Eradykacji Polio (Global Polio Eradication Initiative – GPEI) [5,6].

Szczepionka Sabina miała dwie istotne zalety w porównaniu do szczepionki Salka - podaż doustna jest znacznie prostsza, a do tego zapewnia ona odporność zarówno systemową, jak i w błonach śluzowych, czyli pierwotnym miejscu replikacji wirusa. Ponadto atenuowany wirus mógł być przenoszony na inne osoby, co również zapewniało im odporność. Zasadniczo zwiększa to możliwości uzyskania odporności. Niestety, wadą szczepionki Sabina jest ryzyko rewersji wirusów, głównie serotypu 2, do formy zjadliwej, zdolnej wywoływać porażenie. W wyniku takiej rewersji porażenie może wystąpić zarówno u zaszczepionego, jak i u osób przez niego zarażonych. Niemniej, przypadki porażenia wywołanego szczepionką nie zawsze wiążą się z transmisją rewertantów do środowiska i reszty populacji. Wirusy pierwotnie pochodzące ze szczepionek, ale krążące w populacji i neurowirulentne są określane za pomocą skrótu cVDPV – circulating vaccine-derived polio virus [7,8].

Cel GPEI, czyli pełna eliminacja polio do 2000 roku, nie został osiągnięty. Udało się jednak eradykować dzikie PV serotypu 2 (ogłoszony eradykowanym w 2015) i prawdopodobnie serotypu 3 (ostatni przypadek w 2012). W związku z tym oraz z cyrkulacją cVDPV, od 2016 roku nie jest, a przynajmniej nie powinna już być stosowana trójwartentna atenuowana doustna szczepionka przeciw polio. Została ona zastąpiona szczepionką dwuwartentną przeciw serotypom 1 i 3 (dOPV – divalent oral polio vaccine) oraz monowalentnymi (mOPV – monovalent oral polio vaccine). Stosowanie ich jest zależne od lokalnej sytuacji epidemiologicznej. Jednak mOPV przeciw serotypowi 2 nadal zawierała otrzymany przez Sabina wirus, który łatwo i często

przekształcał się w formę zjadliwą. W 2020 roku odnotowano aż 1074 przypadki polio paralitycznego wywołanego cVDPV2. W związku z tym podjęto działania mające na celu otrzymanie nowej, stabilnej genetycznie szczepionki. Prace nad szczepionką rozpoczęły się w 2011 roku, a pierwsze badania kliniczne miały miejsce w roku 2017. W 2020 WHO dopuściło nową doustną szczepionkę przeciw polio typu 2 (nOPV2 – novel oral polio vaccine type 2) do użytku awaryjnego, a wprowadzono ją do użycia w marcu 2021 i w chwili obecnej podano już ponad 450 milionów dawek w 21 krajach [8–13].

2. NOWA DOUSTNA SZCZEPIONKA PRZECIWI POLIO

2.1. Genetyka nowej doustnej szczepionki przeciw polio typu 2 (nOPV2-c1)

W celu otrzymania nOPV2 zastosowano metody inżynierii genetycznej i genetyki wstecznej. Otrzymano dwa potencjalne wirusy, z których jeden (nOPV2-c1 – novel oral polio vaccine – candidate 1) okazał się być bardziej immunogenny i został wykorzystany w ostatecznej szczepionce – ten zostanie omówiony w tym podrozdziale. Drugiemu wirusowi (nOPV2-c2 – novel oral polio vaccine – candidate 2) poświęcony został następny podrozdział.

nOPV2-c1 został otrzymany dzięki wprowadzeniu pięciu rodzajów mutacji do szczepu Sabina typu 2. Warto wspomnieć, że mutacje atenuujące szczep Sabina takie jak ta w pozycji 143 białka VP1 zostały pozostawione. Atenuacja szczepu polio typu 2 otrzymanego przez Sabina zależy w dużej mierze od mutacji 481A w domenie V wewnętrznego miejsca wejścia rybosomu (IRES – internal ribosome entry site). Punktowa zamiana adeniny 481 na guaninę zwiększa termostabilność drugorzędowej struktury RNA i zwiększa wirulencję wirusa – co często ma miejsce u osób zaszczepionych [14]. Uznano, że tego typu mutacja nie może być wykorzystana w nOPV2. Domena V miejscowo zbudowana jest z antyrównoległych fragmentów tej samej nici RNA, które stabilizowane są przez połączenia zasad analogiczne do tych w DNA. Termostabilność domeny V można modulować w przewidywalny sposób, a mianowicie wiązania między parą G-U są słabsze, niż między parą A-U, a między parą A-U słabsze niż między G-C. Im silniejsze wiązania, tym bardziej stabilna struktura oraz bardziej zjadliwy i niewrażliwy na temperaturę wirus. Jednocześnie pary G-U w wyniku punktowych mutacji mogą łatwo przekształcić się w stabilniejsze pary A-U lub G-C w czasie, gdy same pary A-U i G-C nie mają takiej możliwości. Modyfikacje domeny V polegające

na wymianie par G-U i G-C na A-U były znane już wcześniej, a jedna z kombinacji takich modyfikacji była określona mianem S15 [15]. Ze względu na podobny profil wrażliwości na temperaturę i wirulencje co w szczepie Sabina, to ona została wybrana do umieszczenia w genomie nOPV2-c1. Dzięki usunięciu par G-U oraz adeniny w pozycji 481 z domeny V, wyeliminowano możliwość łatwego wystąpienia punktowych stabilizujących mutacji w domenie V [16].

Rekombinacja z dzikimi enterowirusami jest jednym z mechanizmów rewersji PV 2 Sabina [14,17]. Aby jej uniknąć, badacze wprowadzili mutacje prowadzące do zaburzenia struktury elementu RNA zwiększającego replikację *cre* (cis-acting replication element) w genie 2C wirusa. Identyczny, sprawny element został następnie włączony do nieulegającego translacji końca 5' nici wirusa. Ze względu na silnie termowrażliwy fenotyp tak uzyskanego PV, zastosowano dodatkowe, termostabilizujące mutacje w *cre*, a także dokonano zmian wprowadzających kodony STOP, co uniemożliwiłoby skuteczną relokację do miejsc kodujących nici wirusa w wyniku rekombinacji. Ponieważ w nowym szczepie element *cre* znajduje się w okolicy zmutowanej domeny V IRES, prosta rekombinacja z dzikim enterowirusem najprawdopodobniej doprowadziłaby do utraty *cre* nawet gdyby wirus szczepionkowy uzyskał w ten sposób termostabilny IRES [16].

W celu dalszej identyfikacji mutacji przydatnych w stabilizacji atenuowanego fenotypu rozpoczęto poszukiwanie mutacji zmniejszających liczbę błędów dokonywanych przez polimerazę RNA wirusa w czasie replikacji. Szczep Sabina poddano eksperymentom, w którym wirus ten hodowano w obecności rybowiryny będącej lekiem przeciwwirusowym, mutagennym dla wirusów RNA. Szczepy odporne na ten lek zostały wyselekcjonowane i zsekwencjonowane. Mutacja D53N, która odpowiadała za oporność na lek, ale i zmniejszała liczbę błędów replikacji, została umieszczona w wirusie szczepionkowym [16].

Ostatecznie, podjęto próby identyfikacji mutacji zmniejszających ryzyko rekombinacji wirusa. Uzyskano szczep Sabina wykazujący ekspresję ulepszanego białka zielonej fluorescencji (eGFP – enhanced fluorescent protein). W większości przypadków ekspresja ta nie była stabilna, a odpowiadało za to zjawisko rekombinacji, które prowadziło do eliminacji obcego genu. Wirusy, które mimo pasażowania nadal wykazywały ekspresję eGFP, zostały wyizolowane, a następnie zsekwencjonowane. Po dalszych testach mutacja K38R została wybrana do umieszczenia w szczepie szczepionkowym, jako zmniejszająca ryzyko rekombinacji. Zarówno mutacja K38R, jak i D53N nie miały istotnego wpływu na replikację wirusa [16].

Wirus posiadający wszystkie zaprojektowane mutacje został poddany dalszym badaniom. Nie różnił się istotnie pod względem wzrostu w porównaniu do szczepu Sabina typu 2. Jednak w przeciwieństwie do niego, hodowla w 37°C w komórkach Vero nie prowadziła do uzyskiwania termostabilizujących mutacji. Nowy wirus nie mógł wykazywać rewersji w wyniku mutacji 481G. Obserwowano jedynie nieistotne dla wirulencji mutacje w regionie 2A [16,18]. Gdy nowy szczep był podawany dokręgosłupowo transgenicznym myszom wykazującym ekspresję ludzkiego receptora dla PV, nie obserwowano paraliżu, w przeciwieństwie do szczepu Sabina. Pasażowanie w 37°C nie zwiększało wirulencji nowego wirusa, w przeciwieństwie do starego szczepu. Relokacja elementu cre całkowicie uniemożliwiła rekombinację z dzikim wirusem polio serotypu 3 w celu odzyskania termostabilnej domeny V, choć udało się wyizolować wirusy, które uległy rekombinacji w regionie białek niestrukturalnych. Immunogenność nowego wirusa była nieistotnie niższa u myszy w porównaniu ze szczepem Sabina [16].

2.2. Atenuowany wirus polio typu 2 otrzymany metodą deoptymalizacji kodonów (nOPV2-c2)

Pomimo tego, iż kod genetyczny jest zdegenerowany i ten sam aminokwas mogą kodować 2, 3, 4, a nawet 6 kodonów, to kodony kodujące ten sam aminokwas nie są całkowicie synonimiczne. Istnieją istotne różnice w szybkości translacji synonimicznych sekwencji mRNA w zależności od występujących w niej kodonów.

W oparciu o tę wiedzę, na bazie szczepu Sabina serotypu 2 stworzony został wirus nOPV2-CD oznaczany też skrótem nOPV2-c2. Deoptymalizacji poddano region kodujący białka kapsydu, ponieważ fragmenty nici kodujące białka niestrukturalne mogą być wymieniane z dzikimi wirusami. Modyfikacji poddano 40% miejsc CpG_{2,3}, to jest 40% możliwych kodonów zostało zastąpionych tymi, które na drugim miejscu zawierają cytozynę, a na trzecim guaninę. Modyfikacja ta została połączona z opisanymi w poprzednim podrozdziale zmianami w domenie V IRES. W efekcie otrzymano wirusa, który może być namnażany w komórkach Vero do podobnego miana, co szczep Sabina. Wykazywał on większą wrażliwość na temperaturę i podobną immunogenność na modelu mysim. Neurowirulencja została zbadana poprzez iniekcje dokręgosłupowe wirusa u myszy wykazujących ekspresję ludzkiego receptora dla PV. Nowy wirus wywoływał paraliż przy zastosowaniu wyższych dawek, niż szczep Sabina. Był też względnie stabilny podczas pasażowania

na komórkach Vero. Tymczasem szczep Sabina znacząco zwiększał osiąganą mianę i neurowirulencję w trakcie kolejnych pasażów [19,20].

2.3. Poliopolis – badania kliniczne nowych szczepionek na polio

Badania nOPV2 wymagały zachowania bardzo wysokiej ostrożności. Choć w badaniach przedklinicznych nie stwierdzono ryzyka rewersji wirusa, to możliwość taka nie mogła być całkowicie wykluczona przy praktycznym zastosowaniu szczepionki. W celu uniknięcia kontaktu szczepionych osób z resztą populacji w trakcie badań I fazy, w Antwerpii został zbudowany specjalny ośrodek nazwany Poliopolis, w którym przebywali szczepieni ochotnicy w czasie 28 dni od szczepienia [21]. Zdrowi ochotnicy w wieku 18-50 lat, którzy szczepieni byli w przeszłości jedynie szczepionką inaktywowaną, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej nOPV2-c1 lub nOPV2-c2. Badani otrzymali 10^6 CCID₅₀ (cell culture infectious dose – dawek wywołujących infekcję 50% hodowli komórkowych) wirusa. Wirus nOPV2-c1 obecny był w kale wszystkich osób, które przyjęły szczepionkę, zaś nOPV2-c2 w kale 13 osób. Wirus był obecny w kale 7 i 4 osób w grupach nOPV2-c1 i nOPV2-c2 po 28 dniach badania. nOPV2-c1 był przy tym obecny w większym mianie, a u jednego badanego obecny był przez 89 dni. Każdy z uczestników zgłosił co najmniej jedno działanie niepożądane, na przykład ból brzucha, biegunkę, zmęczenie albo ból głowy, ale były one w większości łagodne. Spośród ochotników, którzy wykazywali niskie miana neutralizacji wirusa na początku badania, serokonwersję stwierdzono u 83% i 85% ochotników odpowiednio w grupach nOPV2-c1 i nOPV2-c2. Miana neutralizacji (średnia geometryczna) w tych grupach wzrosły 8 i 12,7 razy. 33% próbek kału zawierających wirusa pobranych od pacjentów, którzy otrzymali nOPV2-c1, było zdolnych wywołać paraliż u myszy, jednak miało to miejsce jedynie u 7 na 446 badanych zwierząt. W wypadku nOPV2-c2 tylko jedna próbka zawierała neurowirulentnego wirusa, wywołującego paraliż u 4 na 28 myszy. Warto zaznaczyć, że w wypadku szczepu Sabina typu 2, nawet 90% próbek kału od zaszczepionych osób zawiera neurowirulentne wirusy. W wirusach wyizolowanych z kału odnaleziono mutacje w pozycji 143 białka VP1, które odpowiadały za nieznacznie zwiększoną wirulencję. Mutacje wprowadzone metodami inżynierii genetycznej były stabilne [22]. W celu zbadania odpowiedzi w błonach śluzowych jelit, oceniono występowanie specyficznych IgA w kale. Niewielki wzrost miana zaobserwowano tylko u niektórych uczestników. Zdaniem badaczy immunogenność nowych szczepionek mogła być niższa,

niż szczepu Sabina, choć wiek pacjentów również mógł wpłynąć negatywnie na lokalną immunogenność szczepionki. U dorosłych obserwuje się bowiem słabszą odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Sabina, niż u dzieci [23].

Kolejne badanie było przeprowadzone w Antwerpii i Gencie (Belgia). Dorosli zdrowi ochotnicy otrzymali także 10^6 CCID₅₀ wirusa. W tym wypadku mogły brać udział osoby, które były szczepione szczepionką doustną co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Pacjenci szczepieni wcześniej szczepionką doustną otrzymali jedną lub dwie dawki nOPV2-c1 albo nOPV2-c2. Badani szczepieni tylko szczepionką inaktywowaną otrzymali dwie dawki nOPV2-c1, nOPV2-c2 lub placebo. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych ze szczepionką oprócz jednego przypadku silnych objawów grypopodobnych. Zauważono, iż działania niepożądane po pierwszej dawce były częstsze u osób szczepionych wcześniej tylko szczepionką inaktywowaną niż u osób, które otrzymały kiedyś szczepionkę doustną. Do ciężkich działań niepożądanych szczepionek należał ból głowy, mięśni i zmęczenie, które wystąpiły u kilku ochotników. Odpowiedź immunologiczna mierzona jako miana przeciwciał w surowicy była taka sama lub silniejsza w porównaniu z historycznymi danymi dla monowalentnej szczepionki Sabina typu 2. Osoby szczepione wcześniej szczepionką doustną rzadziej wykazywały obecność wirusa w kale. Obserwowano rewersję atenuującej mutacji VP1 143 oraz przypadek mutacji w elemencie cre wirusa nOPV2-c1 [24].

Badania nowych szczepionek u dzieci miały miejsce w Panamie. Pacjentami były osoby w wieku 1-4 lat z historią szczepienia inaktywowaną szczepionką na polio lub szczepionką atenuowaną oraz niemowlęta zaszczepione trzema dawkami dwuwalentnej szczepionki doustnej i jedną dawką szczepionki inaktywowanej. Pacjenci otrzymywali 2 dawki po 10^6 CCID₅₀ nOPV2-c1 albo nOPV2-c2. W wypadku niemowląt zbadano też dawkę 10^5 CCID₅₀. Wyniki porównano z historycznym badaniem mOPV2. Ani nowe szczepionki, ani szczepionka Sabina nie wywoływały poważnych działań niepożądanych. Nowe szczepionki nieco częściej wywoływały działania niepożądane takie jak utrata apetytu, nietypowy płacz, rozdrażnienie, gorączka, które w większości nie były ciężkie. Odnotowano wysoką immunogenność szczepionek, choć ocenę tę utrudniał wysoki na początku badania poziom przeciwciał (jak wspomniano, dzieci były szczepione standardowymi szczepionkami).

Już 7 dnia po otrzymaniu pierwszej dawki ponad połowa dzieci wykazywała miana przeciwciał neutralizujących powyżej górnego limitu detekcji. Głównym kryterium, według którego oceniano immunogenność szczepionek był procent badanych, którzy w 28 dniu uzyskali miano przeciwciał

neutralizujących zapewniające ochronę. Nowe szczepionki musiały się wykazać przy tym nie gorszą immunogennością, niż tradycyjna szczepionka Sabina. Warunek ten spełniła szczepionka oparta na nOPV2-c1, w przypadku nOPV2-c2 gorszą odpowiedź zaobserwowano przy niższej dawce szczepionki. W porównaniu do badań przeprowadzonych na mOPV2, dzieci wydalają więcej nowych wirusów w stolcu, a niemowlęta mniej [25].

Dane dotyczące wirusów wydalanych z kałem osób zaszczepionych są następujące. Po 7 dniach od podania szczepionki zawierającej nOPV2-c1 w odpowiednio wyższej i niższej dawce, 48,5% i 40% niemowląt wydalają zakaźnego wirusa z kałem, zaś po 28 dniach było to 13,8% i 20,0%. Jest to mniej niż w wypadku mOPV2, a ponadto odnotowano niższe miana wirusa. Do analizy zjadliwości wirusów pobrano 52 próbki kału od niemowląt zaszczepionych nOPV2-c1 oraz 22 próbki od dzieci w wieku 1-4 lat, które zawierały PV serotypu 2. Wykazały one bardzo częste stabilizujące strukturę mutacje w elemencie cre PV. Stwierdzano też między innymi mutacje w pozycji VP1 143, mutacje w domenie V IRES, które nie miały charakteru stabilizującego i mutacje w domenie IV IRES. W wypadku próbek pobranych od niemowląt, paraliż występował u 2,8% myszy zarażonych 10^4 CCID₅₀ wirusów i 11,8% myszy zarażonych 10^5 CCID₅₀. Badacze przyznają jednak, że ostatecznie dawki wirusów, które otrzymały myszy były wyższe i częstość paraliżu w wypadku realnej dawki $10^{4,5}$ CCID₅₀ wynosiłaby jedynie 0,8%. Najbardziej wirulentny PV wyizolowany ze stolca miał mutacje w cre, VP1 pozycji 143, IRES oraz nie zawierał mutacji K38R w polimerazie. W wypadku 22 próbek pobranych od dzieci w wieku 1-4 lat jedynie 2 próbki zawierały wirusy wywołujące paraliż u 1 z 5 myszy [26–28]. Badania prowadzone w lokalnej oczyszczalni ścieków nie wykazały obecności wirusa zawartego w szczepionce w nieczystościach, jednak zidentyfikowano PV typu 1 i 3 [29].

Dalsze badania szczepionki opartej na wirusie nOPV-c1 prowadzone były w Bangladeszu. W badaniu wzięło udział 330 noworodków, 220 z nich otrzymało 10^5 CCID₅₀ wirusa nOPV2-c1 w wieku 0-3 dni, a następnie drugą dawkę po kolejnych 4 tygodniach. 110 noworodków w grupie kontrolnej otrzymało dwie dawki placebo. Nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych związanych ze szczepionką. Za kryterium, które musiała spełnić nowa szczepionka uznano wystąpienie serokonwersji u co najmniej 85% pacjentów. Wynikało to z tego, że historyczne badania szczepionki Sabina w Indiach wykazywały na serokonwersję u 90% badanych, ale prowadzone były one w czasach, gdy możliwe było też zarażenie dzikim wirusem polio typu 2 i część przypadków serokonwersji była konsekwencją zarażenia nim.

Po urodzeniu aż 93% noworodków wykazywało ochronne miano przeciwciał neutralizujących przeciwko wirusowi polio typu 2 w obydwu grupach, prawdopodobnie w wyniku transferu matczynych przeciwciał. W grupie kontrolnej liczba noworodków, wykazujących ochronne miano przeciwciał spadała w 4 tygodniu badania do 75%, a w 8 tygodniu do 56%. W grupie badanej w 4 tygodniu 90% noworodków wykazywało ochronne miano przeciwciał, a w 8 tygodniu aż 99%. Serokonwersję po 4 tygodniach zaobserwowano u 46% pacjentów w grupie badanej i 90% po 8 tygodniach. W grupie kontrolnej zaobserwowano pojedyncze przypadki serokonwersji, jednak nie wiązały się one ze znacznym wzrostem miana przeciwciał neutralizujących. Badano także obecność wirusa polio w kale. W 2 tygodniu po podaniu szczepionki żywego wirusa wykryto u 17% badanych, którym podano badaną szczepionkę. W 4 tygodniu, przed podaniem drugiej dawki tylko u 2 badanych wykryto żywego wirusa. W 6 tygodniu badania żywy wirus był obecny u 14% badanych. W 8 tygodniu żywego wirusa wykryto u odpowiednio 2% badanych. Materiał genetyczny był wykrywany aż do 12 tygodni u jednego z zaszczepionych pacjentów. Ponadto, odnotowano 3 przypadki, gdy wykrywano wirusowe RNA w stolcu pacjentów z grupy placebo, co przypisano błędowi laboratoryjnemu lub zarażeniu przez pacjentów z grupy badanej. W 8 tygodniu badania podano szczepionkę inaktywowaną oraz biwalentną przeciw polio. Odnotowano, iż pacjenci z grupy, która otrzymała szczepionkę przeciw wirusowi typu 2, rzadziej wydalali PV serotypu 1 z kałem, ale nie serotypu 3 [30].

W chwili obecnej wciąż trwa badanie III fazy szczepionki opartej na nOPV2-c1 w Gambii, w którym zbadane zostaną także potencjalne różnice w partiach produkcyjnych szczepionki [13].

2.4. Kampanie szczepień nową szczepionką przeciw polio typu 2

Pod koniec 2022 roku szczepienia nową szczepionką przeciw polio prowadzone lub przeprowadzone zostały w łącznie 21 krajach. Łącznie podano ponad 450 milionów dawek. Jak dotąd nie jest dostępnych wiele danych na temat przebiegu kampanii szczepień nową szczepionką przeciw polio typu 2. Wśród 44 milionów dzieci, które otrzymały szczepionkę, odnotowano 3 prawdopodobne przypadki paraliżu wywołanego szczepionką – znacznie mniej, niż by się spodziewano w wypadku szczepionki Sabina. W 2020 roku odnotowano 537 przypadków porażenia w wyniku infekcji cVDPV typu 2, w 2021 było to 498 przypadków, a w 2022 już tylko 234 przypadki [13,31].

13 stycznia 2021 roku potwierdzono izolację cVDPV2 od pacjenta w Tadżykistanie, u którego paraliż wystąpił 22 listopada 2020 roku. Wymusiło to rozpoczęcie pierwszej kampanii szczepień z wykorzystaniem nOPV2 poza Afryką, jako że młodsze dzieci nie posiadały odpowiedzi w błonach śluzowych i mogły transmitować wirusa po zarażeniu. Opublikowano przy tym badanie serologiczne odpowiedzi immunologicznej dzieci, które otrzymały szczepionkę. W badaniu wzięło udział 236 dzieci w wieku od narodzin do 5,5 roku życia. W trakcie badania dzieci otrzymały dwie dawki. Podczas pierwszej wizyty, przed szczepieniem 26% dzieci było serododatnich względem wirusa polio typu 2. Dla najstarszych dzieci, które otrzymały jeszcze trójwartelną szczepionkę doustną w przeszłości, było to aż 63%. Po pierwszej dawce szczepionki, w czasie drugiej wizyty serododatnich było 77% dzieci, a po drugiej dawce, w czasie trzeciej wizyty aż 83%. Serokonwersję wśród seronegatywnych dzieci zaobserwowano u 67% badanych pomiędzy wizytą pierwszą, a drugą i u 77% badanych pomiędzy wizytą pierwszą, a trzecią. Wzrost miana przeciwciał neutralizujących u dzieci seropozytywnych dotyczył 58% pacjentów pomiędzy wizytą pierwszą i drugą, ale tylko 9% pomiędzy wizytą drugą i trzecią. Zbadano też czy dzieci są serododatnie względem wirusa polio typu 1 i 3 – ponad 90% dzieci w trakcie każdej wizyty wykazywała odporność humoralną przeciwko tym wirusom. Zaobserwowano, że większy procent dzieci uległ serokonwersji w okolicach stolicy Tadżykistanu, ale wynik ten był na granicy istotności statystycznej. Możliwe, że w trakcie badania i kampanii szczepień transmisja wirusa cVDPV2 była częstsza w stolicy. W ramach narodowej kampanii szczepień w Tadżykistanie podano również trzecią dawkę szczepionki w niektórych regionach kraju, co miało miejsce po zakończeniu opisywanego badania [32,33].

Opublikowano także badania dotyczące stabilności wirusa nOPV2-c1 w populacji ludzkiej. Zebrano 128 izolatów wirusa ze stolca i 123 izolaty ze środowiska. 13% z nich nie wykazało żadnych mutacji. 85% z nich wykazało jedynie niezbyt istotne mutacje z czego mniej niż 6 w VP1. 6 wirusów było rekombinantami z wirusem Sabina typu 1 albo nieznanym enterowirusem C; obce sekwencje znajdowały się w regionie P3 genomu wirusa. Nie zanotowano żadnych mutacji w domenie V, która jest głównym elementem decydującym o atenuacji. Ilość wykrywanych mutacji rosła z czasem i więcej z nich wykryto w próbkach środowiskowych, niż w próbkach kału osób zaszczepionych. Neurowirulencja wykrytych wirusów nie była badana, ale wirusy o podobnych mutacjach były badane w badaniach przedklinicznych na myszach i nie wykazywały istotnej neurowirulencji. Przebadano też 331 izolatów wirusa

cVDPV2 i nie odnaleziono sekwencji specyficznych dla nOPV2-c1. Uzyskane dane świadczą o znacząco wyższej oporności wirusa nOPV2 na rewersję do neurowirulentnego fenotypu. Jednak wirusy, które uległy rekombinacji mogą wykazywać większą tendencję do dalszych mutacji i rekombinacji, gdyż brak im stabilizujących mutacji w polimerazie wirusa [34]. Z innego raportu wynika, że wykryto jeden przypadek wirusa w ściekach w Ugandzie, który prawdopodobnie utracił atenuowany fenotyp w wyniku rekombinacji. Badania modelowe sugerują, że w tych samych warunkach, w wypadku stosowania szczepu Sabina typu 2 jako szczepionki, neurowirulentne wirusy stanowiłyby 75% izolatów [13]. Niestety, w chwili obecnej wykryto już przypadki rewersji nowej szczepionki [35].

2.5. Podsumowanie - przyszłość eradykacji polio

W chwili obecnej są już prowadzone badania nowych szczepionek przeciw polio serotypu 1 i 3 [36–38]. Zatrzymanie transmisji dzikiego wirusa polio i cVDPV2 planowane jest na rok 2023, a walidacja i certyfikacja eradykacji tych wirusów na 2026 rok. Na 2028 rok planowane jest zatrzymanie transmisji cVDPV1 i cVDPV3, a walidacja braku ich obecności będzie mieć miejsce po roku 2030. Nowe doustne szczepionki przeciw wirusom polio nie są jedynymi innowacjami w eradykacji tej choroby. Do zmniejszenia kosztów akcji masowych immunizacji przyczyniło się wprowadzenie szczepień z wykorzystaniem pomniejszonej dawki IPV podawanej śródskórnio, a nie domięśniowo. W celu zmniejszenia kosztów związanych z zabezpieczeniami przed zagrożeniem biologicznym, wynikającym z hodowli żywych wirusów Salka wykorzystywanych do produkcji IPV, opracowana została szczepionka inaktywowana wykorzystująca mniej zjadliwe wirusy Sabina. Ta strategia jest obecnie wykorzystywana tylko przez producentów w Chinach i Japonii [9,39–41]. Aczkolwiek to właśnie wprowadzenie nOPV2 można uznać za największy przełom technologiczny w historii szczepień przeciw polio od czasu szczepionki atenuowanej Salka z 1957 roku, pomimo wykrycia przypadków rewersji szczepionkowego wirusa.

REFERENCJE

- [1] Mehndiratta MM, Mehndiratta P, Pande R. Poliomyelitis: Historical Facts, Epidemiology, and Current Challenges in Eradication. *Neurohospitalist*. 2014;4(4). doi:10.1177/1941874414533352
- [2] Two Vaccines | National Museum of American History. Dostęp luty 18, 2023. <https://americanhistory.si.edu/polio/virus-and-vaccine/two-vaccines>
- [3] History of Vaccines: Part 2 | National Museum of American History. Dostęp luty 18, 2023. <https://americanhistory.si.edu/polio/virus-and-vaccine/history-vaccines-part-2>
- [4] Pearce JM. Salk and Sabin: poliomyelitis immunisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11). doi:10.1136/jnnp.2003.028530
- [5] Lien G, Heymann DL. The Problems with Polio: Toward Eradication. *Infect Dis Ther*. 2013;2(2). doi:10.1007/s40121-013-0014-6
- [6] Thompson KM, Kalkowska DA, Badizadegan K. Polio health economics: Assessing the benefits and costs of polio, non-polio, and integrated activities of the Global Polio Eradication Initiative. *Gates Open Res*. 2022;6. doi:10.12688/gatesopenres.13524.1
- [7] Lai YA, Chen X, Kunasekaran M, Rahman B, MacIntyre CR. Global epidemiology of vaccine-derived poliovirus 2016–2021: A descriptive analysis and retrospective case-control study. *EClinicalMedicine*. 2022;50:101508. doi:10.1016/J.ECLINM.2022.101508
- [8] Garon J, Seib K, Orenstein WA, i in. Polio endgame: the global switch from tOPV to bOPV. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(6). doi:10.1586/14760584.2016.1140041
- [9] *Polio Eradication Strategy 2022–2026.*; 2022. <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2022/06/Polio-Eradication-Strategy-2022-2026-Delivering-on-a-Promise.pdf>
- [10] *Polio Endgame Strategy 2019-2023.*; 2019. <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2019/06/english-polio-endgame-strategy.pdf>

- [11] Nanque LM, Fisker AB. Maximising the lessons learned from trial data after emergency use listing of a novel oral polio vaccine. *The Lancet*. 2023;401(10371):83–85. doi:10.1016/S0140-6736(22)02455-2
- [12] Macklin G, Peak C, Eisenhawer M, i in. Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel Oral Polio Vaccine type 2 (nOPV2) experience. *Vaccine*. Opublikowano online 17 marzec 2022. doi:10.1016/J.VACCINE.2022.02.050
- [13] Bandyopadhyay AS, Zipursky S. A novel tool to eradicate an ancient scourge: the novel oral polio vaccine type 2 story. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(2):e67–e71. doi:10.1016/S1473-3099(22)00582-5
- [14] Stern A, Yeh M te, Zinger T, i in. The Evolutionary Pathway to Virulence of an RNA Virus. *Cell*. 2017;169(1). doi:10.1016/j.cell.2017.03.013
- [15] Macadam AJ, Ferguson G, Stone DM, i in. Rational Design of Genetically Stable, Live-Attenuated Poliovirus Vaccines of All Three Serotypes: Relevance to Poliomyelitis Eradication. *J Virol*. 2006;80(17). doi:10.1128/jvi.00370-06
- [16] Yeh M Te, Bujaki E, Dolan PT, i in. Engineering the Live-Attenuated Polio Vaccine to Prevent Reversion to Virulence. *Cell Host Microbe*. 2020;27(5). doi:10.1016/j.chom.2020.04.003
- [17] Burns CC, Shaw J, Jorba J, i in. Multiple Independent Emergences of Type 2 Vaccine-Derived Polioviruses during a Large Outbreak in Northern Nigeria. *J Virol*. 2013;87(9). doi:10.1128/jvi.02954-12
- [18] Rowe A, Ferguson GL, Minor PD, Macadam AJ. Coding changes in the poliovirus protease 2A compensate for 5'NCR domain V disruptions in a cell-specific manner. *Virology*. 2000;269(2). doi:10.1006/viro.2000.0244
- [19] Konopka-Anstadt JL, Campagnoli R, Vincent A, i in. Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization. *NPJ Vaccines*. 2020;5(1). doi:10.1038/s41541-020-0176-7

- [20] Burns CC, Campagnoli R, Shaw J, Vincent A, Jorba J, Kew O. Genetic Inactivation of Poliovirus Infectivity by Increasing the Frequencies of CpG and UpA Dinucleotides within and across Synonymous Capsid Region Codons. *J Virol.* 2009;83(19). doi:10.1128/jvi.00508-09
- [21] van Damme P, Coster I de, Bandyopadhyay AS, i in. Poliopolis: Pushing boundaries of scientific innovations for disease eradication. *Future Microbiol.* 2019;14(15). doi:10.2217/fmb-2019-0196
- [22] van Damme P, de Coster I, Bandyopadhyay AS, i in. The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study. *The Lancet.* 2019;394(10193). doi:10.1016/S0140-6736(19)31279-6
- [23] Brickley EB, Connor RI, Wieland-Alter W, i in. Intestinal Antibody Responses to 2 Novel Live Attenuated Type 2 Oral Poliovirus Vaccines in Healthy Adults in Belgium. *J Infect Dis.* 2022;226(2). doi:10.1093/infdis/jiaa783
- [24] de Coster I, Leroux-Roels I, Bandyopadhyay AS, i in. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in healthy adults: two clinical trials. *The Lancet.* 2021;397(10268). doi:10.1016/S0140-6736(20)32541-1
- [25] Sáez-Llorens X, Bandyopadhyay AS, Gast C, i in. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials. *The Lancet.* 2021;397(10268). doi:10.1016/S0140-6736(20)32540-X
- [26] Wahid R, Mercer LD, De Leon T, i in. Genetic and phenotypic stability of poliovirus shed from infants who received novel type 2 or Sabin type 2 oral poliovirus vaccines in Panama: an analysis of two clinical trials. *Lancet Microbe.* 2022;3(12):e912–e921. doi:10.1016/S2666-5247(22)00254-3
- [27] Wahid R, Mercer L, Gast C, i in. Evaluating stability of attenuated Sabin and two novel type 2 oral poliovirus vaccines in children. *NPJ Vaccines.* 2022;7(1). doi:10.1038/s41541-022-00437-5

- [28] Gast C, Bandyopadhyay AS, Sáez-Llorens X, i in. Fecal Shedding of 2 Novel Live Attenuated Oral Poliovirus Type 2 Vaccine Candidates by Healthy Infants Administered Bivalent Oral Poliovirus Vaccine/Inactivated Poliovirus Vaccine: 2 Randomized Clinical Trials. *J Infect Dis.* 2022;226(5). doi:10.1093/infdis/jiab507
- [29] Rojas-Bonilla M, Coulliette-Salmond A, Belgasmi H, i in. Environmental surveillance for risk assessment in the context of a phase 2 clinical trial of type 2 novel oral polio vaccine in panama. *Viruses.* 2021;13(7). doi:10.3390/v13071355
- [30] Zaman K, Bandyopadhyay AS, Hoque M, i in. Evaluation of the safety, immunogenicity, and faecal shedding of novel oral polio vaccine type 2 in healthy newborn infants in Bangladesh: a randomised, controlled, phase 2 clinical trial. *Lancet.* 2023;401(10371):131–139. doi:10.1016/S0140-6736(22)02397-2
- [31] UNAIDS. *Circulating vaccine-derived poliovirus.*; 2023. <https://www.nursingmidwiferyboard.gov.au/codes-guidelines-statements/professional-standards.aspx>
- [32] Mirzoev A, Macklin GR, Zhang Y, i in. Assessment of serological responses following vaccination campaigns with type 2 novel oral polio vaccine: a population-based study in Tajikistan in 2021. *Lancet Glob Health.* 2022;10(12):e1807–e1814. doi:10.1016/S2214-109X(22)00412-0
- [33] O'Connor P, Huseynov S, Nielsen CF, i in. Readiness for Use of Type 2 Novel Oral Poliovirus Vaccine in Response to a Type 2 Circulating Vaccine-Derived Poliovirus Outbreak — Tajikistan, 2020–2021. *MMWR Recommendations and Reports.* 2022;71(9). doi:10.15585/mmwr.mm7109a4
- [34] Martin J, Burns CC, Jorba J, i in. Genetic Characterization of Novel Oral Polio Vaccine Type 2 Viruses During Initial Use Phase Under Emergency Use Listing — Worldwide, March–October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(24):786–790. doi:10.15585/MMWR.MM7124A2

- [35] Vaccine-derived poliovirus detected in Burundi, Congo | Reuters. Dostęp marzec 22, 2023. <https://www.reuters.com/world/africa/burundi-declares-poliovirus-outbreak-who-says-2023-03-17/?fbclid=IwAR1i48IMh0uvvcJxHNBht4Trg1pw12MzffcJ-0UHZFXJYVQYc9WEIm4lgJk>
- [36] Study of a Novel Type 3 Oral Poliomyelitis Vaccine in Panama - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp luty 18, 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05654467?term=%28novel+AND+oral+AND+polio%29+OR+nOPV&lupd_s=01%2F01%2F2017&lupd_e=02%2F18%2F2023&draw=2&rank=8
- [37] Study of Novel Types 1 and 3 Oral Poliomyelitis Vaccines - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp luty 18, 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04529538?term=%28novel+AND+oral+AND+polio%29+OR+nOPV&lupd_s=01%2F01%2F2017&lupd_e=02%2F18%2F2023&draw=2&rank=10
- [38] Study of a Novel Type 1 Oral Poliomyelitis Vaccine in Bangladesh - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp luty 18, 2023. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05644184?term=%28novel+AND+oral+AND+polio%29+OR+nOPV&lupd_s=01%2F01%2F2017&lupd_e=02%2F18%2F2023&draw=2&rank=6
- [39] Ahmad M, Verma H, Deshpande J, i in. Immunogenicity of Fractional Dose Inactivated Poliovirus Vaccine in India. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2022;11(2). doi:10.1093/jpids/piab091
- [40] Sutter RW, Okayasu H, Kieny MP. Next Generation Inactivated Poliovirus Vaccine: The Future Has Arrived. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;64(10). doi:10.1093/cid/cix116
- [41] Shi L, Sun M. The progress of postapproval clinical studies on Sabin IPV. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1). doi:10.1080/21645515.2021.1940653

NOWE SPOJRZENIE NA DIAGNOSTYKĘ MONONUKLEOZY ZAKAŻNEJ

Aleksandra Lasia, Izabela Kapuścińska

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

Abstrakt: Mononukleozą zakaźną to powszechnie występująca w społeczeństwie choroba, wywoływana przez zakażenie wirusem Epsteina – Barr (EBV). Głównym źródłem transmisji wirusa jest droga ślino pochodna między poszczególnymi osobnikami, dlatego też chorobie przypisano nazwę „choroby pocałunków”. Mononukleozę zakaźną na wczesnym etapie infekcji łatwo jest pomylić z grypą bądź przeziębieniem, gdyż daje ona niespecyficzne objawy. Dopiero w dalszym etapie, wraz z postępem wirerii, manifestuje charakterystyczne objawy wskazujące na jej wystąpienie, dlatego tak ważna jest szybka i trafna diagnostyka. Obecne możliwości diagnostyczne umożliwiają coraz szybsze i dokładniejsze zidentyfikowanie wirusa EBV, za czym idzie trafniejsza i celowana terapia, która zapobiega wystąpieniu powikłań. Diagnostyka mononukleozy bazuje na klasycznym oznaczeniu parametrów biochemicznych we krwi, rozmazie krwi obwodowej oraz w dalszym etapie na badaniach immuno – serologicznych. W ostatnich latach coraz bardziej popularna staje się diagnostyka mononukleozy bazująca na metodach molekularnych.

Słowa kluczowe: mononukleozą zakaźną, wirus EBV, diagnostyka, metody immunologiczne, metody molekularne.

Abstract: Infectious mononucleosis is a common disease in society, caused by infection with the Epstein-Barr virus (EBV). The main source of transmission of the virus is the saliva-derived route between individuals and that is why the disease has been given the name "kissing disease". Infectious mononucleosis at an early stage of development is easy to confuse with the flu or a cold because it gives non-specific symptoms. Only at a later stage of development, along with the progress of viral load, its manifest characteristic symptoms indicating its occurrence, which is why quick and accurate diagnosis is so important. Current diagnostic possibilities enable faster and more accurate identification of the EBV virus, which results in more accurate and targeted therapy that prevents the occurrence of complications. The diagnosis of mononucleosis is based on the classic determination of biochemical parameters in the blood, peripheral blood smear and at a later stage, on immunoserological tests. In recent years, the diagnosis of mononucleosis based on molecular methods has become more and more popular.

Keywords: infectious mononucleosis, EBV virus, diagnostics, immunological methods, molecular methods

1. WSTĘP

Mononukleozą zakaźną to choroba wirusowa, której powodem jest zainfekowanie organizmu przez wirusa Epsteina – Barr (EBV, *Epsteina-Barr virus*), należącego do rodziny *Herpesviridae*. EBV jest wirusem B – limfotropowym i przyczynia się do procesu limfoproliferacyjnego, który jest odpowiedzialny za charakterystyczny obraz choroby i większość jej objawów. Źródłem zakażenia i rezerwuarem wirusa są chorzy, ozdrowieńcy i osoby zdrowe, u których dochodzi do reaktywacji EBV z wydzielaniem wirusa ze śliną. Najczęstszą drogą rozprzestrzeniania się EBV jest ślina pacjenta (stąd też pospolita nazwa: choroba pocałunków), rzadziej drogą krwiopochodną czy płciową.¹

Łączna zapadalność na mononukleozę zakaźną wynosi 50 przypadków na 100 000 osób rocznie. Szacuje się jednakże, że 90 – 95% populacji dorosłych przeszło infekcję EBV. Zakażenie wirusem następuje najczęściej w okresie przedszkolno – szkolnym, a choroba ma najczęściej przebieg bezobjawowy, samo ograniczający się.² Wśród zakażonych tym patogenem nie wykazano sezonowości zachorowań, przewagi jednej z płci ani zależności z miejscem zamieszkania.³

Objawami pierwotnej infekcji wirusem Epsteina – Barr mogą być: gorączka, wysiękowe zapalenie gardła, hepatosplenomegalia, limfadenopatia i atypowa limfocytoza.⁴ Okres wylegania choroby wynosi od 30 do 50 dni i poprzedzony jest niecharakterystycznymi objawami wstępnymi, które mogą być mylnie interpretowane jako zakażenie wirusem grypy. Do objawów tych należą: złe samopoczucie, brak apetytu, bóle mięśniowo-stawowe, czy dreszcze. Po okresie wstępnym pojawia się typowa dla mononukleozy triada objawów, którą tworzą: ostre zapalenia gardła z zajęciem migdałków i pojawieniem się mazistych biało – żółtych nalotów, wysoka gorączka do 40°C, która może trwać do trzech tygodni oraz powiększenie węzłów chłonnych, głównie szyi, zausznych i karkowych, które są duże, przesuwalne i tklive przy palpacji. U dzieci może występować uogólnione powiększenie węzłów chłonnych oraz powiększenie wątroby i śledziony.¹ Charakterystyczny jest również objaw Glanzmana, czyli obrzęk twarzy, szczególnie powiek i nasady nosa.³ Mogą występować również różnego rodzaju zmiany skórne: najczęściej plamisto – grudkowe wysypki różyczko – lub płoniczopodobne, bądź zmiany przypominające pokrzywkę.

Osoba, która została zakażona, przez całe życie będzie posiadała limfocyty B zawierające DNA wirusa EBV, co wynika z tropizmu EBV do limfocytów B oraz zdolności wirusa do przechodzenia w cykl latentny (latencja

– okres, w którym kompletne kopie wirusowej informacji genetycznej, utrzymują się w zakażonej komórce gospodarza. Materiał wirusa wbudowany jest w sekwencję DNA gospodarza, ale jego ekspresja jest mocno ograniczona). Krótco po ekspozycji wirus Epsteina-Barr przechodzi w stan latencji, który wytwarza się podczas bardzo łagodnej bądź bezobjawowo przebiegającej infekcji. Chromosom wirusa ulega przemianie w kolisty, poza chromosomalny epizom. W tym stanie epizomalny DNA wirusa ulega replikacji w populacji zakażonych limfocytów B i trafia do komórek potomnych gospodarza. Aby uniknąć eliminacji przez układ immunologiczny zakażonych komórek, wirus w stanie latentnym zmniejsza ilość ekspozowanych antygenów, zjawisko to wykorzystuje się szczególnie w diagnostyce onkologicznej. W pewnych warunkach EBV może jednak ulec reaktywacji.²

W przebiegu zakażenia pierwotnego EBV może zakażać limfocyty T, komórki NK, komórki dendrytyczne oraz makrofagi, jednakże jego głównym celem są komórki nabłonkowe i limfocyty B, których zakażenie daje charakterystyczny obraz krwi obwodowej. Wnikanie EBV do limfocytów B odbywa się za pośrednictwem receptora CD21. Komórki te mogą być celem zakażenia produktywnego, które kończy się lizą komórki, bądź też ulec nieswoistej aktywacji, proliferacji oraz ekspansji.⁴ Proliferujące limfocyty B (wraz z komórkami zakażanymi *de novo*) są znaczącym rezerwuarem wirusa w organizmie – ich liczba wzrasta wraz z rozwojem infekcji.^{4,5}

Reakcją organizmu na postępujące zakażenie jest odpowiedź immunologiczna typu humoralnego, polegająca na syntezie nieswoistych przeciwciał klasy IgM, a następnie swoistych przeciwko antygenom EBV oraz odpowiedź typu komórkowego z głównym udziałem limfocytów cytotoksycznych CD8+, które oprócz działania cytotoksycznego uwalniają także cytokiny.⁴ Uważa się, że to właśnie aktywność limfocytów CD8+ jest odpowiedzialna za większość objawów mononukleozy zakażnej.^{4,6,7} Udowodniono, że zwiększona liczba tych komórek pozostaje w korelacji z nasileniem objawów mononukleozy zakażnej.^{4,8} Zadaniem innych komórek odpowiedzi komórkowej (komórki NK, limfocyty CD4+) jest kontrola liczebności limfocytów B zakażonych wirusem.⁴

2. DIAGNOSTYKA

Szybkie i prawidłowe zdiagnozowanie mononukleozy zakażnej jest niezwykle ważne nie tylko ze względu na ciężkość i czas trwania choroby, ale przede wszystkim przez wzgląd na jej długoterminowe konsekwencje, zwłaszcza

rozwój niektórych nowotworów i zaburzeń autoimmunologicznych.⁹

Podczas 6-tygodniowego okresu inkubacji pierwotnej infekcji EBV, replikacja wirusa jest początkowo wykrywana w jamie ustnej, gdzie EBV infekuje zarówno limfocyty B, jak i komórki nabłonka migdałków. Następnie wirus przechodzi do krwi obwodowej, a kopie genomu EBV można tam wykryć do 2 tygodni przed wystąpieniem objawów.¹⁰

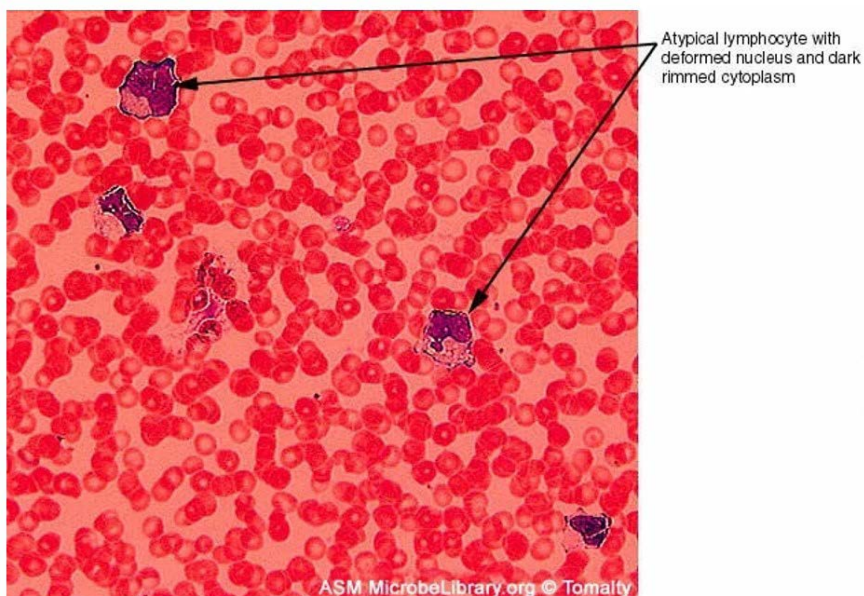
2.1. Badania laboratoryjne

Poza rozpoznaniem objawów klinicznych, ważne jest uwzględnienie wyników badań laboratoryjnych. Charakterystyczną cechą zakażenia są wyróżniające się zmiany w obrazie morfologii krwi, występujące u większości zainfekowanych. Wraz z wystąpieniem objawów obserwuje się leukopenię z granulocytopenią, a w rozmazie krwi prezentowany jest prawidłowy obraz komórek z pojedynczymi atypowymi limfocytami. Jest to początek infekcji, nie wskazujący na mononukleozę zakaźną. Wraz z rozwojem infekcji stwierdza się wzrost liczby leukocytów z przewagą limfocytów; liczba krwinek białych wynosi najczęściej od 10 do 20 tys./mm³. U 25-50% chorych obserwuje się niezbyt nasiloną małopłytkowość, zazwyczaj w granicach 100-200 tys./mm³. Liczba płytek krwi rzadko kiedy spada poniżej 100 tys./mm³.⁴ Oprócz morfologii zleca się również oznaczenie CRP (*C-reactive protein* – białko C – reaktywne), OB (odczyn Biernackiego – wskaźnik opadania erytrocytów w jednostce czasu) oraz oznaczenie aktywności aminotransferaz.³ Stężenie białka C – reaktywnego we wczesnej fazie zakażenia może pozostawać w wartościach zakresu referencyjnego, następnie jednak ulega ono podwyższeniu. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AspAT) może być podwyższona nawet trzykrotnie u 30-80% chorych.³

2.2. Rozmaz krwi obwodowej

Dodatkowo, u pacjentów, u których doszło do rozwinięcia zakażenia, można zaobserwować zmiany w rozmazie krwi obwodowej. Są to: obecność dużych, ze względu na swoją morfologię atypowych limfocytów, które mogą mieć różne postaci. Limfocyty mogą mieć płątowate jądro i swoją budową upodabniać się do monocytów, mogą także posiadać jądro w kształcie nerkowatym lub położone mimośrodkowo. Cechą charakterystyczną tych limfocytów jest dużych rozmiarów jądro, ze znacznie luźniejszą chromatyną niż

u komórek prawidłowych oraz obfita, zasadochłonna cytoplazma.⁴ Zmienne limfocyty w rozmazie krwi obwodowej przedstawia Rycina 1.



Rycina 1. Atypowe limfocyty w rozmazie krwi obwodowej.¹¹

2.3. Badania serologiczne

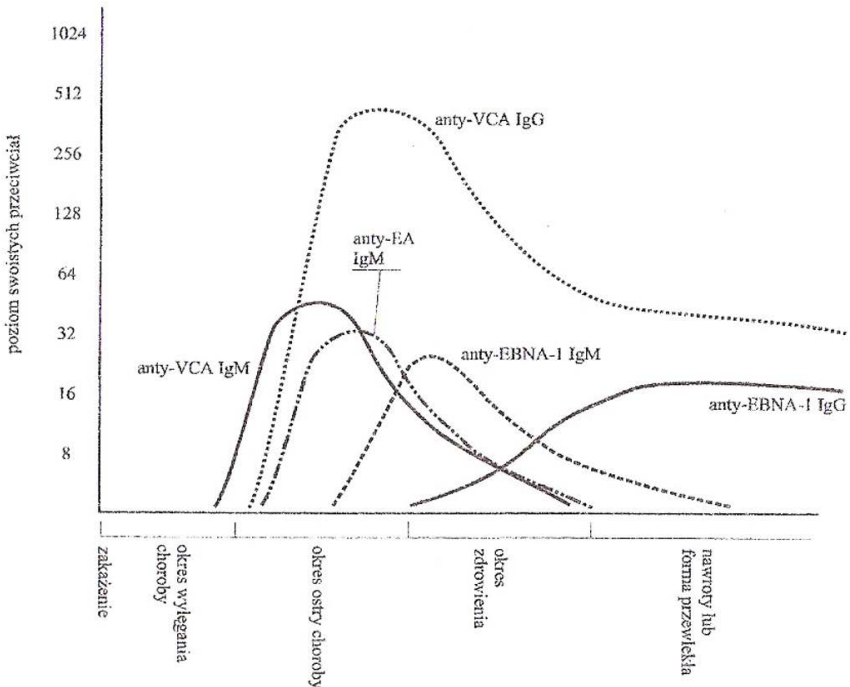
W celu potwierdzenia diagnozy klinicznej najczęściej wykonuje się test na obecność przeciwciał heterofilnych (przeciwciała klasy IgM skierowane przeciwko erytrocytom ssaków) z użyciem jednego z dostępnych na rynku zestawów przeciwciał. Pomimo iż przeciwciała heterofilne nie są specyficzne, przy obrazie klinicznym typowym dla mononukleozy zakaźnej, i dodatnim wyniku testu nie są konieczne dodatkowe procedury diagnostyczne.⁹ Należy jednak mieć na uwadze, iż ilość przeciwciał heterofilnych może nie przekraczać granicy wykrywalności w ciągu pierwszego tygodnia objawów.¹³ Pomimo to testy heterofilne są najczęściej stosowane ze względu na stosunkowo niski koszt i łatwość wykonania. Obejmują one zwykle m.in. testy aglutynacji oparte na cząsteczkach lateksu z przylegającym specyficznym antygenem bydlęcym dla przeciwciał heterofilnych.¹⁴

Kluczowe znaczenie w różnicowaniu aktywnej i przebytej infekcji wirusem EBV mają badania serologiczne, w których oznacza się obecność specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wirusowym.¹²

Odpowiedź immunologiczna na zakażenie EBV charakteryzuje się wytwarzaniem przeciwciał przeciwko:

- antygenom kapsydowym (VCA, ang. *virus capsid antigen*),
- antygenom wczesnym (EA, ang. *early antigen*),
- antygenom jądrowym (EBNA, ang. *Epstein-Barr nuclear antigen*) [12].

Najbardziej przydatne testy swoistych przeciwciał to VCA IgM, VCA IgG i EBNA-1 IgG, zwykle mierzone przy użyciu metod immunoenzymatycznych. Przeciwciała VCA IgM są obecne u 75% pacjentów w ostrej fazie choroby i stanowią klasyczny marker świeżej infekcji. Do zdiagnozowania przebytej infekcji EBV najlepszym testem laboratoryjnym jest wykrycie przeciwciał IgG przeciwko VCA (powstają u wszystkich pacjentów z mononukleozą zakaźną). Przeciwciała przeciwko EBNA-1 rozwijają się powoli i zwykle nie są wykrywalne do 90 dni lub dłużej po wystąpieniu choroby.⁴ Testy na przeciwciała VCA i EBNA charakteryzują się wyższą czułością i swoistością.¹³ Najczęściej są one wykrywane metodą immunofluorescencji pośredniej (złoty standard) lub metodami immunoenzymatycznymi (ELISA, Immunoblot).¹² Na Rycinie 2 zaprezentowano zależność występowania poszczególnych rodzajów przeciwciał, w zależności od etapu toczącego się zakażenia.



Rycina 2. Zależność występowania charakterystycznych dla EBV p/c od etapu zakażenia.¹⁵

Przeciwciała anti-EA (EA IgG) odzwierciedlają dwa wzorce: rozproszony (D) i ograniczony (R), które są obserwowane za pomocą immunofluorescencji na podstawie ich rozmieszczenia wewnątrz komórek i ich zróżnicowanej denaturacji za pomocą utrwalania i działania enzymów proteolitycznych. Choć nie zawsze obecne, miano przeciwciał anti-EA (D) IgG wzrasta w ciągu pierwszych 3 – 4 tygodni, nie jest natomiast już wykrywalne po 3 – 4 miesiącach. Poziomy EA (R) IgG mogą utrzymywać się na wysokim poziomie przez okres do 2 lat.¹⁴

W diagnostyce serologicznej zakażeń EBV przydatne jest również badanie awidności, czyli siły wiązania swoistych przeciwciał IgG z antygenem.¹² Awidność IgG jest niska na początku ostrej infekcji, a wzrasta wraz z dojrzewaniem odpowiedzi immunologicznej. Pozwala to na rozróżnienie świeżej infekcji EBV od przebytej, co ma istotne znaczenie w przypadku wątpliwych wyników pozostałych testów serologicznych. Awidność przeciwciał można zmierzyć za pomocą EIA, IFA lub immunoblottingu.¹⁴

Obecnie jest możliwa jednoczesna ocena wszystkich istotnych diagnostycznie przeciwciał związanych z zakażeniem EBV (przeciwciała anti-CA, anti-EBNA i anti-EA) wraz z badaniem awidności przeciwciał IgG. Takim rozwiązaniem jest test IIFT BIOCHIP EBV, którego podstawę stanowią BIOCHIPY opłaszczony antygenami wirusa.¹²

2.4. Badania molekularne

Najlepszym testem do diagnozowania i monitorowania infekcji EBV u gospodarza jest dokładne określenie ilości materiału genetycznego wirusa we krwi. Główną metodą molekularną, która to umożliwia jest test PCR, czyli reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*). Metody bazujące na wykryciu oraz pomiarze wiremii materiału genetycznego wirusa, nie są stosowane rutynowo w diagnostyce mononukleozy zakaźnej. Najczęściej wykonuje się je, gdy diagnostyka serologiczna i immunologiczna zawodzi.⁴ Najważniejsze sytuacje, w których diagnostykę serologiczną rozszerza się o metody molekularne to : zakażenie noworodków lub niemowląt (obecne są swoiste przeciwciała pochodzące od matki); stosowanie leków immunosupresyjnych o wysokich stężeniach, które wpływają niekorzystnie na syntezę przeciwciał; diagnostyka różnicowa w przypadku chorób rozrostowych komórek układu limfoidalnego; nietypowe formy zakażeń EBV.⁴

Do prawidłowego rozpoznania zakażeń o etiologii EBV niezbędne jest wykorzystanie metod serologicznych i/lub technik molekularnych.

Do szybkich i czułych metod biologii molekularnej zalicza się technika PCR oraz PCR z detekcją w czasie rzeczywistym (*real time PCR*), która charakteryzuje się większą czułością i swoistością.¹⁸ W przypadku reakcji PCR często powiela się sekwencje genów BZLF1, BNLF1, BYRF1, element BamH1W. W reakcjach odwrotnej transkrypcji połączonej z PCR często wybiera się sekwencje transkryptów BKRF1, BamH1A oraz EBERs. W półilościowym badaniu PCR, z zastosowaniem hybrydyzacji nowo powstałych fragmentów genomu wirusa z sondami biotynylowanymi możliwe jest oszacowanie liczby kopii wirusa na podstawie spektrofotometrycznych pomiarów reakcji barwnej.¹⁸

3. POWIKŁANIA

Wczesne rozpoznanie, a następnie prawidłowe leczenie mononukleozy zakaźnej jest niezwykle istotne przede wszystkim z powodu ryzyka wystąpienia powikłań. Pomimo iż występują one dosyć rzadko, to mogą być przyczyną bezpośredniego zagrożenia życia. Należą do nich m.in. : niedrożność dróg oddechowych, zapalenie opon mózgowo – rdzeniowych, niedokrwistość hemolityczna czy też pęknięcie śledziony,^{10,19,21} zapalenie mięśnia sercowego,¹⁹ ostre zapalenie nerek^{20,21} lub ostre zapalenie trzustki.²¹ Ponadto mononukleozą zakaźną znacząco zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka Hodgkina jak również stwardnienia rozsianego.^{10,19} Związek dwóch ostatnich powikłań z przebytą objawową infekcją EBV nie jest do końca poznany. Prawdopodobnie mogą mieć na niego wpływ czynniki genetyczne i/lub środowiskowe gospodarza, które są takie same dla ciężkości pierwotnej infekcji EBV i chłoniaka Hodgkina lub stwardnienia rozsianego.¹⁰

Mononukleozą zakaźną, pomimo iż należy do chorób samo ograniczających się powoduje powikłania zarówno wczesne jak i późne niezależnie od wieku pacjenta. U dzieci szczególnie niebezpieczeństwo zakażenia wirusem wiąże się z wystąpieniem obturacji dróg oddechowych na skutek obrzęku śluzówki. Może stanowić to bezpośrednie zagrożenie życia i być podstawą do hospitalizacji.¹⁹

Rzadszymi powikłaniami wywołanymi zakażeniem wirusem EBV, są zmiany związane z układem nerwowym, dotyczą one do 18% przypadków. Do powikłań zalicza się: zespół Guillaina – Barrego, porażenie nerwów obwodowych, w tym głównie nerwu twarzonego oraz zapalenie nerwu wzrokowego. Dodatkowo wykazano, iż przebiecie zakażenia wirusem EBV znacząco

wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia stwardnienia rozsianego w późniejszym wieku.¹⁹

Ciekawym klinicznie, lecz dość rzadkim powikłaniem, występującym tylko u płci męskiej, jest związany z zakażeniem wirusem EBV, zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X. Nie manifestuje on objawów klinicznych do momentu wystąpienia zakażenia wirusem mononukleozy zakaźnej. U pacjentów choroba ma przebieg często piorunujący, często prowadzi do zgonu bądź do rozwoju chłoniaków z limfocytów B.¹⁹

Zakażeniu wirusowemu EBV przypisuje się również rolę w etiologii chorób autoimmunologicznych jak RZS, czyli reumatoidalne zapalenie stawów oraz Zespół Sjögrena (SS). Dokładny wpływ na etiologię RZS nie jest jeszcze dobrze poznany, ale nadrzędną rolę jaką przypisuje się wirusowi EBV w przebiegu RZS, jest wpływ na mimikrę molekularną, która odgrywa znamieną rolę w inicjacji tej choroby autoimmunologicznej. Choroba SS czyli Zespół Sjögrena, to choroba charakteryzująca się stopniową destrukcją tkanki zewnątrzwydzielniczej gruczołów łzowych oraz ślinowych. Podobnie jak przy RZS, mechanizmy korelacji pomiędzy chorobami nie są dokładnie poznane, aczkolwiek bardzo często stwierdza się zależność pomiędzy współwystępowaniem SS oraz zakażeniem EBV.²²

Stwierdzono również zależność pomiędzy rozwojem stwardnienia rozsianego (SM) a zakażeniem wirusem EBV. SM to jedna z najczęściej występujących autoimmunologicznych chorób demielinizacyjnych na świecie, która atakuje zarówno mózg jak i rdzeń kręgowy. Wirus EBV został określony jako czynnik zakaźny, który w znaczący sposób zwiększa ryzyko zachorowania na SM. W badaniach wykazano, iż większość pacjentów chorych na SM, okazuje się seropozytywna na wirusa EBV. Dodatkowo zbadano etiologię pomiędzy zakażeniem EBV a stwardnieniem rozsianym, która potwierdziła występowanie wysokiego miana przeciwciał anty – EBNA1, które wyprzedzało wystąpienie SM o kilka lat.²³

4. WNIOSKI

Mononukleozą zakaźną to powszechnie występująca w społeczeństwie choroba, którą wywołuje wirus EBV. Pomimo, iż w początkowych etapach rozwojowych nie daje charakterystycznych objawów, mogących jednoznacznie wskazywać na jej wystąpienie, szeroki panel badań oraz możliwości diagnostyczne umożliwiają szybkie i dokładne postawienie trafnej diagnozy. Bazowanie na podstawowych metodach diagnostyki jak badanie parametrów

morfologicznych, wykonanie rozmazu oraz badania biochemiczne, w połączeniu z nowoczesnymi metodami immuno – serologicznymi oraz molekularnymi, umożliwiają precyzyjną diagnostykę, która przekłada się na zastosowanie trafnej terapii i uzyskanie szybszych efektów klinicznych oraz uniknięcie powikłań, które mogą nastąpić na skutek niepoprawnie postawionej diagnozy.

REFERENCJE

- [1] Rajewski P, Rajewski P, Wałęskiewicz-Ogórek K. Mononukleozą zakaźną – opis przypadku. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2015;9(4):344-347. https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/43156/31414 Dostęp 07.07.2023.
- [2] Bocian J, Januszkiewicz – Lewandowska D. Zakażenie wirusem Epsteina-Barra – cykl życiowy, metody diagnozowania, choroby towarzyszące. *Postępy Hig Med Dosw* 2011;65: 286-298. doi:10.5604/17322693.943104
- [3] Wrembel J, Jarmoliński T. Mononukleozą zakaźną u dzieci – doświadczenia własne. *Post N Med* 2016;29(6):391-396. doi:10.5604/08606196.1205283
- [4] Leś K, Przybylski M, Łażńska B. Diagnostyka laboratoryjna mononukleozy zakaźnej u chorych leczonych ambulatoryjnie. *Post N Med* 2015;28:42-47.
- [5] Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, Rodgers GM, Foester J. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Filadelfia, USA: Wolters Kluwer Lippincott, Williams & Wilkins Health;2014.
- [6] Klein E, Ernberg I, Masucci MG, Szigeti R, Wu YT, Masucci G, Svedmyr E. T-cell response to B-cells and Epstein-Barr virus antigens in infectious mononucleosis. *Cancer Res*. 198;41(11):4210-4215.
- [7] Long HM, Taylor GS, Rickinson AB. Immune defence against EBV and EBV-associated disease. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(2):258-264. doi: 10.1016/j.coi.2010.12.014
- [8] Woodberry T, Suscovich TJ, Henry LM, Davis JK, Frahm N, Walker BD, Scadden DT, Wang F, Brander C. Differential targeting and shifts in the immunodominance of Epstein-Barr virus-specific CD8 and CD4 T cell responses during acute and persistent infection. *J Infect Dis*. 2005;192(9):1513-1524. doi: 10.1086/491741.

- [9] Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):211-40. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_9.
- [10] Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology*. 2015 Feb 27;4(2):e33. doi: 10.1038/cti.2015.1.
- [11] sc.edu/study/colleges_schools/medicine/education/basic_science_departments/pathology_microbiology_and_immunology/index.php Dostęp 07.07.2023
- [12] Kozłowska M, Pawłowska B. Ocena statusu immunologicznego w zakażeniach EBV. *Diagnosta laboratoryjny* 2018;4(53).
- [13] Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):62. doi: 10.1186/s12875-019-0954-3.
- [14] De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol*. 2012 Feb 12;1(1):31-43. doi: 10.5501/wjv.v1.i1.31.
- [15] Swoboda-Kopeć E. Aktualne zagadnienia i zadania z mikrobiologii jamy ustnej. Warszawa, Polska 2003.
- [16] Goździcka-Józefiak A. Wirusologia molekularna; Poznań, Polska. Wydawnictwo naukowe UAM;2005.
- [17] Carter JB, Saunders VA. Virology: Principles and Applications. Liverpool, UK. John Wiley & Sons;2015.
- [18] Żeber N, Przybylski M, Dzieciatkowski T, Andreea Bologa R, Machado Fino AP, Młynarczyk G. Development of TaqMan-based real-time PCR assay for detection of Epstein-Barr virus DNA. *Med Dosw Mikrobiol*. 2015;67(2):115-23.
- [19] Kalicki B, Maślany A, Milart J, Jung A. Przebieg i diagnostyka zakażenia EBV u dzieci – obserwacje kliniczne. *Pediatr Med*. 2011;7(3):247-252.
- [20] Sybilski AJ, Szymaniec J. Ostre zapalenie nerek jako powikłanie infekcji wirusem Epstein – Barr u 4-letniego dziecka – opis przypadku. *Przegląd Pediatryczny* 2006;36(4):181-184.

- [21] Tolak – Omernik K, Sybilski AJ, Pawłowska M, Michalczyk M. Ostre zapalenie trzustki jako powikłanie zakażenia wirusem Epstein – Barr u 5 – letniego chłopca – opis przypadku. *Nowa Pediatría* 2008;12(1):18-20.
- [22] Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021;11:587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380.
- [23] Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:734471. doi: 10.3389/fimmu.2021.734471.

CHIRURGICZNE LECZENIE MIGRENY

Kinga Dworak, Natalia Trędotą, Damian Zieliński,
Kamila Tokarczyk, Karolina Sas

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

Abstrakt: Migrena jest powszechnym, pierwotnym bólem głowy powodującym niesprawność. Stanowi ogromny problem zarówno medyczny, jak i ekonomiczny. Leczenie niefarmakologiczne obejmujące m.in. modyfikację stylu życia i unikanie czynników wyzwalających napady oraz leczenie farmakologiczne u wielu pacjentów nie przynosi pożądaných efektów terapeutycznych. Jednym z patomechanizmów prowadzącym do wyzwolenia bólu migrenowego jest ucisk i podrażnienie nerwów zewnątrzczaszkowych przez otaczające struktury kostne, mięśniowe, powięziowe i naczyniowe w dobrze zdefiniowanych miejscach. Opisywane jako miejsca/punkty spustowe lub miejsca/punkty wyzwalające. Chirurgicalna dekompresja nerwów może okazać się efektywnym i długoterminowym leczeniem pacjentów. Leczenie chirurgiczne powinno być włączone do wielowarstwowego modelu opieki nad pacjentami cierpiącymi z powodu migreny. Celem pracy jest omówienie technik chirurgicznego leczenia migreny, jako skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.

Słowa kluczowe: migrena, miejsce spustowe, chirurgia migreny

Abstract: Migraine is a common primary disabling headache. It is a huge medical and economic problem. Non-pharmacological treatment, including lifestyle modification and avoidance of seizure triggers as well as pharmacological treatment do not bring the desired therapeutic effects in many patients. One of the pathomechanisms leading to the release of migraine pain is the compression and irritation of the extracranial nerves by the surrounding bone, muscle, fascial and vascular structures in well-defined places. Described as trigger spots/points. Surgical nerve decompression may prove to be an effective and long-term treatment for patients. Surgical treatment should be incorporated into a multi-layered model of care for migraine patients. The aim of the paper is to discuss the techniques of surgical treatment of migraine as an effective and safe therapeutic option.

Keywords: migraine, trigger points, migraine surgery

1. WSTĘP

Migrena jest powszechnym, pierwotnym bólem głowy powodującym nieśprawność. Definicja, klasyfikacja i postaci migreny zostały szczegółowo opisane w International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) [1]. Stanowi ogromny problem zarówno medyczny, jak i ekonomiczny [2,3]. Jest największym pojedynczym źródłem niepełnosprawności neurologicznej, z powodu której cierpi co ósma osoba na świecie [4].

Podejście terapeutyczne obejmuje leczenie niefarmakologiczne m.in. modyfikację stylu życia i unikanie czynników wyzwalających napady migreny, akupunkturę, iniekcje toksyny botulinowej oraz leczenie środkami farmakologicznymi, zarówno profilaktyczne jak i przeciwbólowe [5–7]. Leczenie zachowawcze środkami farmakologicznymi u części pacjentów nie przynosi pożądanych efektów lub działania niepożądane tych substancji uniemożliwiają kontynuowanie terapii. Skutecznym sposobem leczenia u tych pacjentów może okazać się zabieg chirurgiczny [8].

Chirurgicznym leczeniem migreny interesowano się od wieków. Pierwszy opis operacji migreny należy do znanego muzułmańskiego chirurga Abu Qasim al-Zahrawi. Przeprowadził on kauteryzację tętnicy skroniowej powierzchownej w celu złagodzenia objawów migreny. W XVI w. Ambroise Pare, znany jako ojciec nowoczesnej chirurgii, przeciął własną tętnicę skroniową powierzchowną w celu złagodzenia migreny [9]. W 1964 r. Martin i wsp. jako pierwsi opisali chirurgiczne leczenie neuralgii potylicznej [10]. Obecny trend w chirurgicznym leczeniu migreny zapoczątkował Bahman Guyuron w 2000r. Zaobserwował on u pacjentów, którzy przeszli zabieg liftingu czoła, z usunięciem mięśni gładziny czoła, ustąpienie objawów migreny [11]. Dało to początek teorii, w której bóle głowy mogą być wywoływane przez ucisk mięśni, powięzi, naczyń i kości na nerwy. Miejsca, w których dochodzi do ucisku nerwów, a tym samym do wyzwolenia migreny są nazywane miejscami wyzwalającymi lub miejscami spustowymi [12].

Celem chirurgicznego leczenia jest identyfikacja pacjentów z anatomicznymi punktami wyzwalającymi (spustowymi), dokładna i kompleksowa ocena tych okolic oraz dekompresja i/lub wybiórcza neurektomia nerwów i/lub naczyń w okolicy miejsca spustowego [13].

2. PATOMECHANIZM MIGRENY

Mechanizm prowadzący do powstania migreny jest złożony, a jej etiopatogeneza nie została do końca poznana. Różne mechanizmy biologiczne prowokujące napad mogą się nakładać. Autorzy opisują migrenę jako zaburzenie neurologiczne ze stanem zwiększonej reaktywności sieci korowych i podkorowych, które wzmacniają intensywność odbieranych bodźców czuciowych

[14]. Dobrze poznanym czynnikiem, który bierze udział w aktywacji i przekazywaniu sygnałów czuciowych jest peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin-calcitonin gene-related peptide*, CGRP) [14,15]. Jego zwiększona ekspresja i uwalnianie na zakończeniach neuronalnych unerwiających wewnątrzczaszkowe naczynia prowadzi do zapalenia neurogennego [16]. Wzmoczona aktywność neuronalna w obrębie jąder pnia mózgu, zwłaszcza substancji szarej wodociągowej i rogu tylnego rdzenia kręgowego wydają się być jednym z mechanizmów migreny [17].

Kluczowym mechanizmem w rozwoju bólów głowy wydaje się być aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego, w skład którego wchodzi nerw trójdzielny (V nerw czaszkowy), jądro nerwu trójdzielnego oraz tętnice wewnątrzczaszkowe [18]. Unerwienie opony twardej, która jest potencjalnym miejscem wywoływania bólów głowy, pochodzi w znakomitej większości od nerwu trójdzielnego [19,20]. Ze względu na bogate unerwienie nadnamiotowych struktur wewnątrzczaszkowych, jak również zaopatrywanie struktur zewnątrzczaszkowych, nerw ten jest określany mianem „nerwu głowy” [4]. Sensytyzacja nerwu, czyli zwiększenie podatności na bodźce wywołujące i obniżenie progu bólu prowadzi do nadreaktywności nerwu na niepatologiczne sygnały czuciowe, prowadząc w konsekwencji do bólu głowy [18,21].

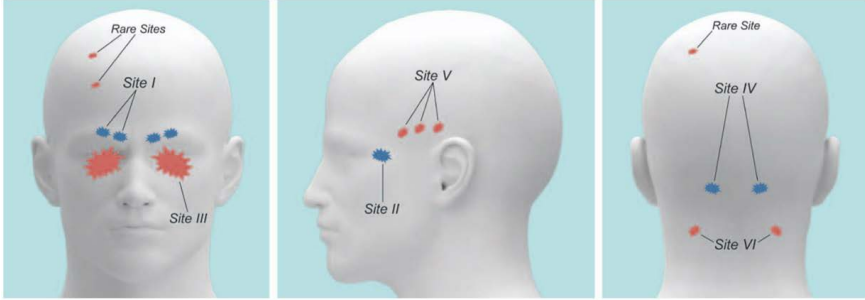
Rola tkanek okołoczaszkowych w wyzwalaniu napadów migreny została zapoczątkowana przez Guyurona w 2000 r. Pacjenci, którzy przeszli zabieg resekcji mięśni gładziny czoła zgłaszali ustąpienie bólów głowy. Wysłunięto hipotezę, że nerw nadoczodołowy i nerw nadbłoczkowy, unerwiające mięśnie gładziny czoła, były uciskane przez mięśnie [11]. Odkrycie to stanowiło początek teorii zakładającej, że migrena może być wywołana przez ucisk i drażnienie nerwów zewnątrzczaszkowych przez otaczające tkanki, a skuteczne leczenie tego bólu może być osiągnięte przez dekompresję nerwu [4,22].

Szczegółowe badania anatomiczne i fizjologiczne pozwoliły określić miejsca wyzwalające (spustowe), które są okolicami, w których przeprowadza się operacyjne leczenie migreny [23–28].

3. MIEJSCA WYZWALAJĄCE (SPUSTOWE)

Koncepcja punktów spustowych zakłada, że ból związany z migreną jest wynikiem zwiększonej aktywności nocycceptorów unerwiających opony mózgowe i ich naczynia krwionośne. Skurcz mięśni sąsiadujących z gałęziami nerwów powoduje ich podrażnienie i ucisk prowadząc do wywołania efektu bólowego [29]. Opisywane są cztery główne punkty spustowe, które są celem zabiegów chirurgicznych. Są to punkty: czołowy, skroniowy, potyliczny i nosowo-przegrodowy (punkty zostały przedstawione na rycinie 1.) [30,31]. W literaturze są opisywane również mniejsze miejsca spustowe dotyczące nerwów uszno-skroniowego i potylicznego mniejszego [22,27,31–33].

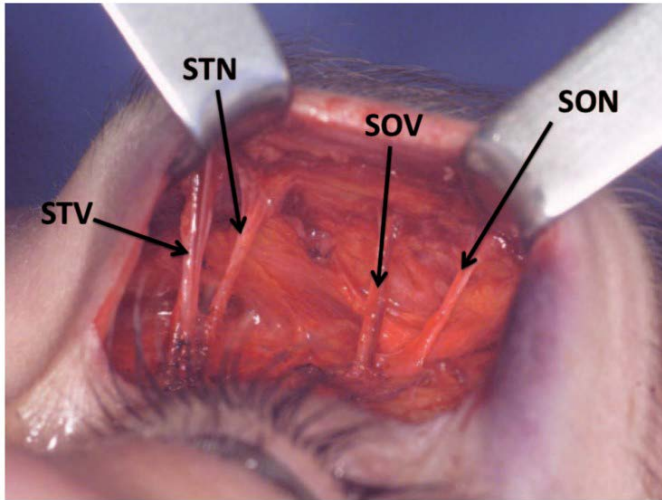
Przed zabiegiem pacjenci są kwalifikowani przez neurologa. Rozpoznanie migrenowego lub codziennego bólu głowy oraz niedostateczny efekt terapeutyczny są wskazaniami do zabiegu. W celu identyfikacji miejsc spustowych wykonywana jest wcześniejsza iniekcja toksyny botulinowej [30,34–36].



Rycina 1. Rycina przedstawia lokalizacje punktów spustowych. Punkt czołowy (Site I), punkt skroniowy (Site II), punkt nosowo-przegrodowy (Site III), punkt potyliczny (Site IV), punkt uszno-skroniowy (Site V), punkt potyliczny mniejszy (Site VI) [31]

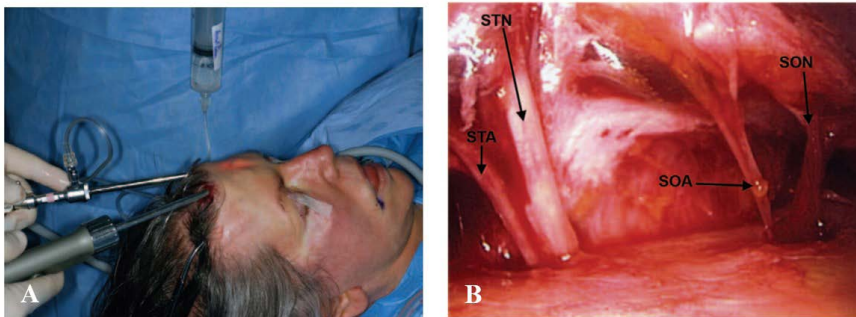
3.1. Wyzwalacz czołowy (punkt I)

Dolegliwości bólowe związane z czołowym miejscem spustowym rozpoczynają się zwykle w okolicy nadoczodołowej i tklivością w okolicy wcięcia/otworu nadoczodołowego. Czynnikiem wyzwalającym ten rodzaj bólu może być stres [22,31]. Migrena czołowa może być wywoływana podrażnieniem nerwów nadoczodołowych i nerwów nadbłoczkowych (gałęzi nerwu ocznego V1) przez struktury mięśniowe, kostne, powięziowe lub naczyniowe [22,31,37]. Usunięcie mięśni gładziny czoła (mięsień marszczący brwi, mięsień obniżający brwi, część boczna mięśnia podłużnego) powoduje odbarczenie uciśniętych nerwów i ustąpienie objawów. Resekcja mięśni może być wykonywana zarówno z dostępu przez powiekowego (nacięcie górnej powieki), jak również z dostępu endoskopowego (przedstawione na rycinie 2. i rycinie 3.). Zasady dekompresji nerwów są takie same dla obu dostępów. U pacjentów, którzy są kwalifikowani do operacji tylko okolicy czołowej preferowany jest dostęp przez powiekowy [22,38,39]. Pacjenci z otworem nadoczodołowym (wariant anatomiczny wcięcia nadoczodołowego) poddawani są dodatkowo foraminotomii, w celu skuteczniejszej dekompresji nerwu nadoczodołowego [22,23]. Podczas operacji nerwy są uwalniane z sąsiadujących naczyń, pasm powięziowych, a naczynia otaczające nerwy są resekowane. U osób ze wskazaniem do odbarczenia zarówno miejsca czołowego, jak i skroniowego preferowany jest zabieg endoskopowy [22,38].



Rycina 2. Dostęp przez nacięcie powieki górnej podczas operacji w czołowym miejscu spustowym.

Nerw nadczołowy (ang. *supraorbital nerve* SON), naczynia nadczołowe (ang. *supraorbital vessels* SOV), nerwy nadbłoczkowe (ang. *supratrochlear nerves* STN), naczynia nadbłoczkowe (ang. *supratrochlear vessels* STV). Naczynia i nerwy zachowane po resekcji mięśnia marszczącego brwi [40]



Rycina 3. Dostęp endoskopowy podczas operacji w czołowym miejscu spustowym. A. Porty endoskopowe umieszczone w okolicy granicy nieowłosionej i owłosionej czoła. B. Obraz endoskopowy po dekompresji nerwów. Tętnica nadbłoczkowa (ang. *supratrochlear artery* STA), nerw nadbłoczkowy (ang. *supratrochlear nerve* STN), tętnica nadczołowa (ang. *supraorbital artery* SOA), nerw nadczołowy (ang. *supraorbital nerve* SON) [38]

3.2. Wyzwalacz skroniowy (punkt II)

U pacjentów z migreną ból okolicy skroniowej, tkliwość przy palpacji, zaburzenia stawu skroniowo-żuchwowego są wywoływane uciskiem nerwu jarzmowo-skroniowego przez mięsień skroniowy, powięź skroniową i naczynia towarzyszące [31,41]. Leczenie chirurgiczne polega na usunięciu lub odbarczeniu gałęzi jarzmowo-skroniowej nerwu trójdzielnego. Obie procedury można wykonać bezpiecznie, ze znacznym zmniejszeniem objawów. Zalecane jest żeby najpierw podjąć próbę odbarczenia nerwu. W sytuacji, gdy nerw jarzmowo-skroniowy ma wiele gałęzi bez współistniejących naczyń lub napiętych pasm powięziowych oraz w sytuacji, gdy dekompresja jest trudna technicznie do wykonania, pozostaje resekcja nerwu [42]. W tym celu wykonywane jest nacięcie za skroniową linią włosów. Preparacja przebiega głęboko, prosto do powięzi skroniowej głębokiej. Płaszczyna nadpowięziowa zostaje uniesiona w celu identyfikacji nerwu jarzmowo-skroniowego (przedstawione na rycinie 4.) [43].

Podczas jednej operacji może być wykonana zarówno dekompresja okolicy czołowej i skroniowej u pacjentów u pacjentów kwalifikowanych do obu zabiegów [22].



Rycina 4. Odbarczenie prawego nerwu jarzmowo-skroniowego. Krótka strzałka wskazuje nerw jarzmowo-skroniowy. Długa strzałka wskazuje otwór w powięzi skroniowej głębokiej wykonany w celu zmniejszenia ucisku nerwu [43]

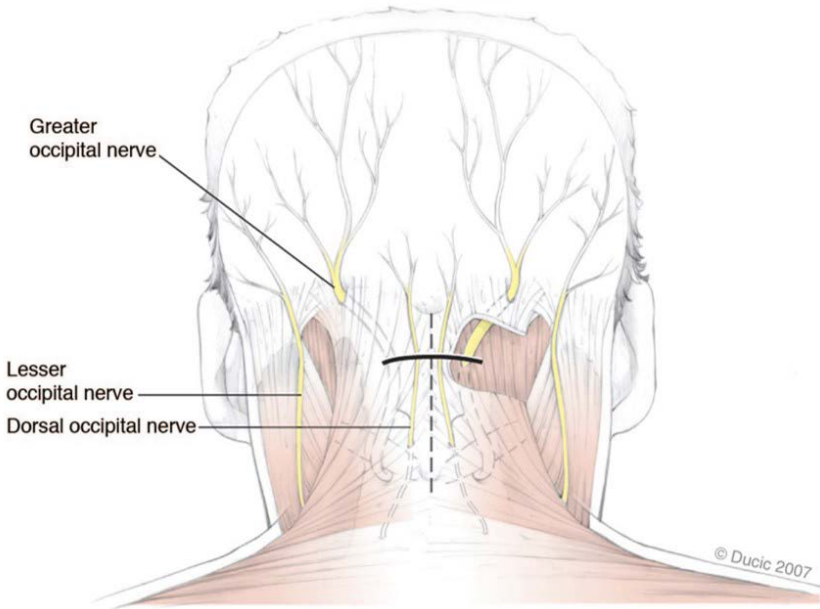
3.3. Wyzwalacz nosowo-przegrodowy (punkt III)

Nosopochodne bóle głowy charakteryzują się lokalizacją pozagałkową [29]. Powiększenie małżowin nosowych może być prowokowane alergią, zmianami hormonalnymi, zmianami pogody, w konsekwencji prowadząc do bólów głowy. Środki farmakologiczne zmniejszające przekrwienie błony śluzowej mogą łagodzić objawy bólowe. Wyzwalacze wewnątrznosowe prowadzą do ucisku i podrażnienia końcowych gałęzi nerwu trójdzielnego, dlatego ten rodzaj migreny stwierdza się u pacjentów ze skrzywieniem przegrody nosowej, przerostu małżowiny nosowej, obecności małżowiny puszkowej (odmiany anatomicznej małżowiny nosowej środkowej) i z zapaleniem błony śluzowej. Operacja migreny nosowo-przegrodowego miejsca spustowego zależy od wyników badań i obrazowania wewnątrznosowego. W zależności od przyczyny pacjenci mogą zostać poddani plastyce przegrody oraz turbinektomii dolnej, środkowej lub górnej [22,29,31,34,44].

3.4. Wyzwalacz potyliczny (punkt IV)

Bóle głowy zlokalizowane w tylnej części głowy najczęściej są konsekwencją drażnienia nerwu potylicznego większego i/lub nerwu potylicznego mniejszego [31]. Prostopadle do linii środkowej szyi wykonuje się poziome nacięcie 3 cm poniżej guza potylicznego, o długości 5-6 cm (miejsce nacięcia jest przedstawione na rycinie 5). Kolejnym etapem jest pogłębienie nacięcia w anatomicznych płaszczyznach w celu odsłonięcia mięśnia czworobocznego. Powięź mięśnia jest nacinana pionowo w celu uwolnienia nerwu potylicznego grzbietowego, który jest resekowany, zapobiegając powstaniu bolesnego nerwiaka [45]. Preparacja włókien mięśniowych umożliwia identyfikację nerwu potylicznego większego, opuszczającego mięsień półkolcowy głowy. Następnie zostaje wypreparowany mała przyśrodkowa część mięśnia półkolcowego głowy, przylegająca do nerwu potylicznego większego oraz uwolnione zostają włókna mięśnia skośnego głowy pokrywające nerw potyliczny większy [34,45]. U części pacjentów usuwane są włókna mięśnia półkolcowego głowy dzielące nerw na gałęzi. Sąsiedztwo tętnicy i żyły potylicznej z nerwem potylicznym większym jest wskazaniem do preparacji i podwiązania naczyń. Rana pooperacyjna jest zamykana warstwami anatomicznymi bez pozostawienia drenów [45]. Dekompresja nerwu potylicznego większego jest bezpieczna i zapewnia długoterminową ulgę w bólu u pacjentów [46]. W obustronnej dekompresji

nerwu potylicznego większego i mniejszego wykonuje się dwa oddzielne nacięcia, po jednym z każdej strony [45].

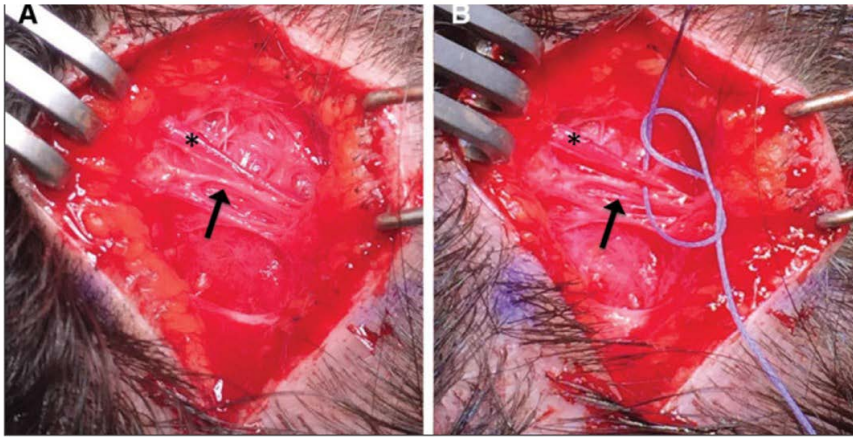


Rycina 5. Poziome nacięcie, prostopadłe do linii środkowej szyi w celu uzyskania dostępu do obustronnych nerwów potylicznych większych [45]

3.5. Wyzwalacz uszno-skroniowy (punkt V)

Ból w uszno-skroniowym miejscu spustowym lokalizuje się w bocznej okolicy twarzy na linii włosów przed małżowiną uszną. Często jest on ostry i możliwy do zlokalizowania przez pacjenta opuszką palca. Przyczyną dolegliwości bólowych tej okolicy jest podrażnienie głównego nerwu uszno-skroniowego lub jego przednich i tylnych gałęzi przez tętnicę skroniową powierzchowną i jej odgałęzienia (relacje anatomiczne wyżej wymienionego nerwu i tętnicy zostały przedstawione na rycinie 6.) [44]. Operacja dezaktywacji miejsca spustowego uszno-skroniowego jest zwykle wykonywana tylko z dostępu otwartego, ponieważ nerw znajduje się w powierzchownej powięzi skroniowej tuż pod tkanką podskórną. Preparowanie wykonuje się za pomocą tępo zakończonych nożyczek, w celu odsłonięcia nerwu uszno-skroniowego i tętnicy skroniowej powierzchownej, która zostaje poddana kauteryzacji albo podwiązaniu (rycina 6.) [33]. Celem zabiegu jest odbarczenie podrażnionych

nerwów. Aternatywą jest również usunięcie głównego nerwu uszno-skroniowego lub jego odgałęzień [44,47,48].



Rycina 6. Obraz śródoperacyjny. A. Nerw uszno-skroniowy zaznaczony czarną strzałką, tętnica skroniowa powierzchowna oznaczona czarną gwiazdką. Struktury zostały odsłonięte i odizolowane; B. Podwiązanie tętnicy skroniowej powierzchownej [33]

4. PODSUMOWANIE

Migrena jest częstą chorobą dotyczącą ludzi na całym świecie, stanowiącą źródło niepełnosprawności neurologicznej [4]. Zrozumienie patofizjologicznego podłoża migreny ewoluowało w ciągu ostatnich dekad. Jednym z mechanizmów wyzwalających napady migreny jest podrażnienie nerwów zewnątrzczaszkowych przez otaczające struktury kostne, mięśniowe, powięziowe i naczyniowe w dobrze zdefiniowanych miejscach [29]. Operacja migrenowego bólu głowy jest bezpieczna i skuteczna w leczeniu pacjentów z bólem głowy pochodzenia obwodowego, co zostało potwierdzone w licznych badaniach [48–58]. Pozostaje jednak grupa pacjentów, która nie reaguje na leczenie. Niezbędne są dalsze badania kliniczne i anatomiczne, które pozwoliłyby uzyskać odpowiedź dlaczego u części pacjentów wynik terapeutyczny leczenia chirurgicznego jest niezadowolający. Leczenie chirurgiczne powinno być włączone do wielowarstwowego modelu opieki nad pacjentami cierpiącymi z powodu migreny [13,56,59,60].

REFERENCJE

- [1] The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658
- [2] Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The Prevalence and Burden of Migraine and Severe Headache in the United States: Updated Statistics From Government Health Surveillance Studies. *Headache J Head Face Pain*. 2015;55(1):21-34. doi:10.1111/head.12482
- [3] Goldberg LD. The cost of migraine and its treatment. *Am J Manag Care*. 2005;11(2 Suppl):S62-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095269>
- [4] Muehlberger T. *Migraine Surgery: A Clinical Guide to Theory and Practice*; 2018. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-319-78117-4.pdf>
- [5] Da Silva AN. Acupuncture for Migraine Prevention. *Headache J Head Face Pain*. 2015;55(3):470-473. doi:10.1111/head.12525
- [6] Olla D, Sawyer J, Sommer N, Moore JB. Migraine Treatment. *Clin Plast Surg*. 2020;47(2):295-303. doi:10.1016/j.cps.2020.01.003
- [7] Raposio E, Simonacci F. Frontal Trigger Site Deactivation for Migraine Surgical Therapy. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2020;8(4):e2813. doi:10.1097/GOX.0000000000002813
- [8] Kung TA, Guyuron B, Cederna PS. Migraine Surgery: A Plastic Surgery Solution for Refractory Migraine Headache. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(1):181-189. doi:10.1097/PRS.0b013e3181f95a01
- [9] Shevel E, Spierings EH. Role of the Extracranial Arteries in Migraine Headache: A Review. *CRANIO®*. 2004;22(2):132-136. doi:10.1179/crn.2004.017
- [10] MARTIN BC, FAGAN PJ. THE SURGICAL THERAPY OF CERTAIN OCCIPITAL HEADACHES. *Plast Reconstr Surg*. 1964;33(3):266-268. doi:10.1097/00006534-196403000-00010

- [11] Guyuron B, Varghai A, Michelow BJ, Thomas T, Davis J. Corrugator Supercilii Muscle Resection and Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(2):429-434. doi:10.1097/00006534-200008000-00030
- [12] Guyuron B, Tucker T, Davis J. Surgical Treatment of Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(7):2183-2189. doi:10.1097/00006534-200206000-00001
- [13] Gfrerer L, Hulsen JH, McLeod MD, Wright EJ, Austen WG. Migraine Surgery. *Ann Surg.* 2019;269(5):994-999. doi:10.1097/SLA.0000000000002697
- [14] Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache J Head Face Pain.* 2018;58:4-16. doi:10.1111/head.13300
- [15] Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55(1):533-552. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701
- [16] Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol.* 2009;22(3):269-276. doi:10.1097/WCO.0b013e32832b2387
- [17] Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal Gray Matter Dysfunction in Migraine: Cause or the Burden of Illness? *Headache J Head Face Pain.* 2001;41(7):629-637. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007629.x
- [18] The Trigeminovascular System - Quo Vadis? *Headache J Head Face Pain.* 2009;49(5):785-786. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01415.x
- [19] Lv X, Wu Z, Li Y. Innervation of the Cerebral Dura Mater. *Neuroradiol J.* 2014;27(3):293-298. doi:10.15274/NRJ-2014-10052
- [20] Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? *Exp Brain Res.* 2009;196(1):179-193. doi:10.1007/s00221-009-1756-y
- [21] Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(5):386-398. doi:10.1038/nrn1102
- [22] Gfrerer L, Guyuron B. Surgical treatment of migraine headaches. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(1):27-32. doi:10.1007/s13760-016-0731-1

- [23] Fallucco M, Janis JE, Hagan RR. The Anatomical Morphology of the Supraorbital Notch. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(6):1227-1233. doi:10.1097/PRS.0b013e31826d9c8d
- [24] Janis JE, Ghavami A, Lemmon JA, Leedy JE, Guyuron B. Anatomy of the Corrugator Supercilii Muscle: Part I. Corrugator Topography. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(6):1647-1653. doi:10.1097/01.prs.0000282725.61640.e1
- [25] Janis JE, Hatef DA, Ducic I, et al. Anatomy of the Auriculotemporal Nerve: Variations in Its Relationship to the Superficial Temporal Artery and Implications for the Treatment of Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(5):1422-1428. doi:10.1097/PRS.0b013e3181d4fb05
- [26] Janis JE, Hatef DA, Ducic I, et al. The Anatomy of the Greater Occipital Nerve: Part II. Compression Point Topography. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(5):1563-1572. doi:10.1097/PRS.0b013e3181ef7f0c
- [27] Lee M, Brown M, Chepla K, et al. An Anatomical Study of the Lesser Occipital Nerve and Its Potential Compression Points. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(6):1551-1556. doi:10.1097/PRS.0b013e3182a80721
- [28] Ortiz R, Gfrerer L, Hansdorfer MA, Nealon KP, Lans J, Austen WG. Migraine Surgery at the Frontal Trigger Site: An Analysis of Intraoperative Anatomy. *Plast Reconstr Surg.* 2020;145(2):523-530. doi:10.1097/PRS.00000000000006475
- [29] Olla D, Sawyer J, Sommer N, Moore JB. Migraine Treatment. *Clin Plast Surg.* 2020;47(2):295-303. doi:10.1016/j.cps.2020.01.003
- [30] Poggi JT, Grizzell BE, Helmer SD. Confirmation of Surgical Decompression to Relieve Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(1):115-122. doi:10.1097/PRS.0b013e31817742da
- [31] Guyuron B, Nahabet E, Khansa I, Reed D, Janis JE. The Current Means for Detection of Migraine Headache Trigger Sites. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(4):860-867. doi:10.1097/PRS.0000000000001572

- [32] Baldelli I, Mangialardi ML, Raposio E. Site V Surgery for Temporal Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2020;8(6):e2886. doi:10.1097/GOX.0000000000002886
- [33] Bertozzi N, Simonacci F, Lago G, Bordin C, Raposio E. Surgical Therapy of Temporal Triggered Migraine Headache. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2018;6(12):e1980. doi:10.1097/GOX.0000000000001980
- [34] Guyuron B, Kriegler JS, Davis J, Amini SB. Comprehensive surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115(1):1-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622223>
- [35] Guyuron B, Reed D, Kriegler JS, Davis J, Pashmini N, Amini S. A Placebo-Controlled Surgical Trial of the Treatment of Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):461-468. doi:10.1097/PRS.0b013e3181adcf6a
- [36] Janis JE, Dhanik A, Howard JH. Validation of the Peripheral Trigger Point Theory of Migraine Headaches: Single-Surgeon Experience Using Botulinum Toxin and Surgical Decompression. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):123-131. doi:10.1097/PRS.0b013e3182173d64
- [37] Chen G, You H, Juha H, et al. Trigger areas nerve decompression for refractory chronic migraine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;206:106699. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106699
- [38] Kurlander DE, Ascha M, Sattar A, Guyuron B. In-Depth Review of Symptoms, Triggers, and Surgical Deactivation of Frontal Migraine Headaches (Site I). *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3):681-688. doi:10.1097/PRS.0000000000002479
- [39] Gfrerer L, Maman DY, Tessler O, Austen WG. Nonendoscopic Deactivation of Nerve Triggers in Migraine Headache Patients. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4):771-778. doi:10.1097/PRS.0000000000000507
- [40] Liu MT, Chim H, Guyuron B. Outcome Comparison of Endoscopic and Transpalpebral Decompression for Treatment of Frontal Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(5):1113-1119. doi:10.1097/PRS.0b013e31824a2c31

- [41] Hamawy A, Li X, Sanniec K, Amirlak B. Direct Lateral Canthal Approach to the Zygomaticotemporal Branch of the Trigeminal Nerve for Surgical Treatment of Migraines. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(1):98e-101e. doi:10.1097/PRS.00000000000005754
- [42] Guyuron B, Harvey D, Reed D. A Prospective Randomized Outcomes Comparison of Two Temple Migraine Trigger Site Deactivation Techniques. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(1):159-165. doi:10.1097/PRS.0000000000001322
- [43] Peled ZM. A Novel Surgical Approach to Chronic Temporal Headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(5):1597-1600. doi:10.1097/PRS.0000000000002051
- [44] Gfrerer L, Guyuron B. Interface Between Cosmetic and Migraine Surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(5):1096-1099. doi:10.1007/s00266-017-0896-x
- [45] Ducic I, Hartmann EC, Larson EE. Indications and Outcomes for Surgical Treatment of Patients with Chronic Migraine Headaches Caused by Occipital Neuralgia. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(5):1453-1461. doi:10.1097/PRS.0b013e3181a0720e
- [46] Jose A, Nagori SA, Chattopadhyay PK, Roychoudhury A. Greater Occipital Nerve Decompression for Occipital Neuralgia. *J Craniofac Surg.* 2018;29(5):e518-e521. doi:10.1097/SCS.0000000000004549
- [47] Sanniec K, Borsting E, Amirlak B. Decompression–Avulsion of the Auriculotemporal Nerve for Treatment of Migraines and Chronic Headaches. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2016;4(4):e678. doi:10.1097/GOX.0000000000000663
- [48] Long T, Ascha M, Guyuron B. Efficacy of Surgical Treatment of Migraine Headaches Involving the Auriculotemporal Nerve (Site V). *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(2):557-563. doi:10.1097/PRS.0000000000005261
- [49] Hatef DA, Gutowski KA, Culbertson GR, Zielinski M, Manahan MA. A Comprehensive Review of Surgical Treatment of Migraine Surgery Safety and Efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(2):187e-195e. doi:10.1097/PRS.0000000000007020

- [50] Urhan N, Sağlam Y, Akkaya F, Sağlam O, Şahin H, Uraloğlu M. Long-term results of migraine surgery and the relationship between anatomical variations and pain. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2023;82:284-290. doi:10.1016/j.bjps.2023.02.005
- [51] Afifi AM, Schwarze ML, Stilp EK, et al. "Like a Normal Person Again." *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(4):956-964. doi:10.1097/PRS.0000000000006071
- [52] Guyuron B. The Evolution of Migraine Surgery: Two Decades of Continual Research. My Current Thoughts. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(6):1414-1419. doi:10.1097/PRS.0000000000007979
- [53] Guyuron B, Lineberry K, Nahabet EH. A Retrospective Review of the Outcomes of Migraine Surgery in the Adolescent Population. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(6):1700-1705. doi:10.1097/PRS.0000000000001270
- [54] ElHawary H, Barone N, Baradaran A, Janis JE. Efficacy and Safety of Migraine Surgery. *Ann Surg.* 2022;275(2):e315-e323. doi:10.1097/SLA.0000000000005057
- [55] Bink T, Duraku LS, Ter Louw RP, Zuidam JM, Mathijssen IMJ, Driessen C. The Cutting Edge of Headache Surgery: A Systematic Review on the Value of Extracranial Surgery in the Treatment of Chronic Headache. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(6):1431-1448. doi:10.1097/PRS.0000000000006270
- [56] Omranifard M, Abdali H, Ardakani M, Talebianfar M. A comparison of outcome of medical and surgical treatment of migraine headache: In 1 year follow-up. *Adv Biomed Res.* 2016;5(1):121. doi:10.4103/2277-9175.186994
- [57] Janis JE, Barker JC, Javadi C, Ducic I, Hagan R, Guyuron B. A Review of Current Evidence in the Surgical Treatment of Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134:131S-141S. doi:10.1097/PRS.0000000000000661
- [58] Henriques S, Almeida A, Peres H, Costa-Ferreira A. Current Evidence in Migraine Surgery. *Ann Plast Surg.* 2022;89(1):113-120. doi:10.1097/SAP.0000000000002989

- [59] Nagori SA, Jose A, Roychoudhury A. Surgical Management of Migraine Headaches. *Ann Plast Surg.* 2019;83(2):232-240. doi:10.1097/SAP.0000000000001743
- [60] Huayllani MT, Janis JE. Migraine Surgery and Determination of Success over Time by Trigger Site: A Systematic Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg.* 2023;151(1):120e-135e. doi:10.1097/PRS.00000000000009775

POTENCJALNA ALTERNATYWA NEUROMODULACJI Z WYKORZYSTANIEM ULTRADŹWIĘKÓW

Adam Mitreęa, Dominika Kaczyńska, Michał Bielówka,
Łukasz Czogalik, Natalia Denisiewicz, Aleksandra Woclaw

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

Abstrakt: Jednym z nowatorskich kierunków badań są prace nad zogniskowanymi ultradźwiękami o niskiej intensywności (ang. low-intensity focused ultrasound LIFU). Zyskują one na popularności jako niechirurgiczne i eksperymentalne podejście do modulowania aktywności neuronów, w celu poprawienia wyników leczenia określonych grup pacjentów, przy minimalizacji inwazyjności, działań niepożądanych oraz ograniczeń, które grają istotną rolę w aktualnie stosowanych metodach neuromodulacji takich jak głęboka stymulacja mózgu. Obecnie podejmowane są próby wykorzystania LIFU w modyfikacji aktywności sieci neuronowej oraz ustalenia optymalnych parametrów sonikacji dla konkretnych rejonów układu nerwowego, w celu uzyskania pożądanego efektu neuromodulacyjnego. Można go wykorzystać między innymi do czasowego polepszenia nastroju pacjentów, przyspieszenia poprawy stanu chorych z zaburzeniami świadomości po ciężkim urazie mózgu oraz w redukowaniu objawów padaczki, przywracając zaburzoną równowagę pomiędzy hamowaniem, a pobudzeniem neuronów. Te kierunki badań nad LIFU przedstawiają bardzo optymistyczne wyniki na modelach zwierzęcych, jednak ich skuteczność i bezpieczeństwo musi zostać dokładniej przebadana na organizmach ludzkich. Ponadto, potrzeba jeszcze wielu lat, by udoskonalić schematy sonikacji i ich konkretne parametry oraz poznać ich oddziaływanie na konkretne części układu nerwowego. Celem niniejszego rozdziału jest omówienie potencjalnych zastosowań LIFU jako narzędzia będącego potencjalnym źródłem opracowania nowych, alternatywnych terapii w leczeniu chorób neuropsychiatrycznych i neurologicznych. W tym celu przeanalizowano związaną z tematem literaturę dostępną w bazach medycznych takich jak: PubMed, Scopus, Google Scholar.

Słowa kluczowe: LIFU, neuromodulacja, aktywność neuronów

Abstract: One of the novel research directions is the work on low-intensity focused ultrasound (LIFU). It is gaining popularity as a non-surgical and experimental approach to modulate neuronal activity, with the aim of improving treatment outcomes for specific patient groups, while minimizing the invasiveness, side effects and limitations that play an important role

in currently used neuromodulation methods, such as deep brain stimulation. Attempts are currently being made to use LIFU in modifying neural network activity and establishing optimal sonication parameters for specific regions of the nervous system, in order to achieve the desired neuromodulatory effect. Among other things, it can be used to temporarily improve the mood of patients, accelerate the recovery of patients with impaired consciousness after severe brain injury, and in reducing the symptoms of epilepsy by restoring the disturbed balance between inhibition and excitation of neurons. These lines of research on LIFU present very optimistic results on animal models, but its efficacy and safety need to be studied more thoroughly on human subjects. In addition, many more years are needed to refine the sonication schemes and their specific parameters and their effects on specific parts of the nervous system. The purpose of this chapter is to discuss the potential applications of LIFU as a potential tool for developing new alternative therapies for the treatment of neuropsychiatric and neurological diseases. For this purpose, the related literature available in medical databases such as PubMed, Scopus and Google Scholar was analyzed.

Keywords: LIFU, neuromodulation, neuronal activity

1. WPROWADZENIE

Ultradźwięki (ang. Ultrasound US) są to fale o częstotliwościach wyższych niż górna granica słyszalności dla ucha ludzkiego (>20 KHz) [1]. Diagnostyczne zastosowania US są powszechnie znane dzięki ostatnim postępom w technologii ultrasonograficznej, które były owocem powstania przenośnych urządzeń ultrasonograficznych, będących źródłem tanich badań obrazowych o wysokiej wartości diagnostycznej [2].

Jedną z nowatorskich gałęzi ich zastosowań są techniki wykorzystywania zogniskowanych ultradźwięków (ang. Focused ultrasound FUS). Zasada działania tej techniki opiera się na skupianiu energii ultradźwiękowej w celu wytworzenia wzmocnionego efektu w pożądanym miejscu, przy jednoczesnym pozostawieniu otaczającego regionu bez zmian [3]. Jej odmianami są: zogniskowane ultradźwięki o dużej intensywności (ang. high-intensity focused ultrasound HIFU) oraz zogniskowane ultradźwięki o niskiej intensywności (ang. low-intensity focused ultrasound LIFU).

W terapii metodą HIFU fale wywołują efekt cieplny oraz mechaniczny. Efekty termiczne obejmują fizyczne ogrzewanie tkanki docelowej w wyniku absorpcji fal ultradźwiękowych, jednak intensywność potrzebna do wywołania uszkodzenia znacznie się różni i zależy od właściwości tkanki oraz parametrów fali akustycznej [4]. Przy niższych zdeponowanych dawkach energii (< 55 °C), wywołana hipertermia może prowadzić do zwiększenia przepuszczalności błon komórkowych, co może być wykorzystane w innowacyjnym i wysoce precyzyjnym dostarczaniu leków do konkretnych miejsc organizmu

z wykorzystaniem technologii HIFU [5]. Przy wyższych zdeponowanych dawkach energii ($> 55\text{ }^{\circ}\text{C}$) indukowany jest stan śmierci komórkowej w postaci koagulacyjnej nekrozy. Klinicznie, ta terapia jest używana m. in. w terapiach ablacyjnych niektórych litych nowotworów, w których obszar zmiany chorobowej jest mapowany za pomocą diagnostycznych badań ultrasonograficznych lub obrazowania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego [6, 7].

Już w połowie ubiegłego wieku powstała koncepcja wykorzystania ultradźwięków do wpływania na aktywność neuronalną. Jednym z pionierów tego kierunku badań był Fry et al. którzy opisali stłumienie potencjałów czynnościowych neuronów wywołanych wzrokiem u kotów przez US [8]. Metoda LIFU zyskuje na popularności jako niechirurgiczne eksperymentalne podejście do modulowania aktywności mózgu, aby poprawić wyniki leczenia określonych grup pacjentów, przy minimalizacji zdarzeń niepożądanych oraz ograniczeń, które grają istotną rolę w aktualnie stosowanych metodach leczenia wykorzystujących neuromodulację, takich jak przykładowo głęboka stymulacja mózgu (ang. Deep brain stimulation DBS) w terapii choroby Parkinsona, dystonii i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych [9-11]. US dostarczane z małą intensywnością wywierają szeroki zakres działania na układ nerwowy. Mogą być potencjalnie wykorzystywane do pobudzania tudzież hamowania neuronów, a nawet do wpływania na szybkość przewodzenia impulsów elektrycznych w układzie nerwowym [12, 13]. Tłumienie aktywności nerwowej przez FUS, a zwłaszcza w odniesieniu do wywoływanych potencjałów somatosensorycznych, wzrokowych oraz elektroencefalograficznych (EEG), zostało opisane zarówno u zwierząt jak i u ludzi, dając obiecujące wyniki [8, 14-16]. Warto podkreślić, że stosowanie LIFU powoduje odwracalne zmiany fizjologiczne oraz brak patologicznych zmian histologicznych, co rzuca jasne światło na kwestię bezpieczeństwa tej terapii neuromodulacyjnej [14].

2. POTENCJAŁ WYKORZYSTANIA ULTRADŹWIEKÓW W LECZENIU ZABURZEŃ NEUROPSYCHIATRYCZNYCH I NEUROLOGICZNYCH

Wykorzystanie LIFU w leczeniu zaburzeń neuropsychiatrycznych jest jeszcze na etapie wczesnych badań, jednak liczne eksperymenty wykonywane przez badaczy ukazują jak wiele możliwości może dać w przyszłości ta metoda leczenia [17, 22, 35-37].

2.1. Wykorzystanie LIFU do poprawy nastroju pacjentów

W 2017 roku jako pierwsi Sanguinetti et al. przedstawili serię badań, w których wykazali, że LIFU może wpływać na aktywność sieci neuronowej u ludzi. Do badania wykorzystano funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. Functional magnetic resonance imaging fMRI), mierząc w ten sposób aktywność poszczególnych części mózgu przed i po zastosowaniu LIFU. Sonikowanym obszarem mózgu był prawy dolny zakręt czołowy. U ludzi jest on związany z kognitywną kontrolą przetwarzania emocji oraz jest częścią większej sieci związanej z zaburzeniami nastroju i regulacją emocji. Na początku badania zarejestrowano fMRI, a następnie dostarczano do prawego dolnego zakrętu czołowego FUS o częstotliwości 500 kHz oraz natężeniu szczytowym w przestrzeni i uśrednionym w czasie (ang. spatial-peak temporal-average intensity, I_{spta}) równym 272 mW/cm² przez 2 minuty. Kolejne badanie fMRI rejestrowano ponownie po 25 minutach.

Uczestnicy zgłaszali ogólną poprawę nastroju 25 minut po zastosowaniu US, ($p=0,022$), a po przestudiowaniu wielokrotnych porównań stwierdzono zmniejszoną łączność pomiędzy sonikowanym obszaru mózgu, a częściami układu limbicznego, takimi jak zakręt obręczy i jądro półężące. Znaczny wzrost łączności natomiast występował pomiędzy przyśrodkową i grzbietowo-boczną korą przedczołową oraz prawym dolnym zakrętem przedczołowym (uważanymi za obszary kontroli poznawczej).

U badanych uczestników lepszą regulację nastroju mogła odzwierciedlać zmieniona łączność między systemami neuronowymi zaangażowanymi w kontrolę poznawczą a sieciami emocjonalnymi. Zmniejszona łączność w sieciach zaangażowanych w przetwarzanie wewnętrzne natomiast prawdopodobnie spowodowała większe zaangażowanie badanych w kierunku środowiska zewnętrznego, co razem odpowiadało ogólnej poprawie nastroju.

Uzyskane wyniki sugerują, że ingerencja w łączność między odpowiednimi systemami neuronalnymi za pomocą wycelowanego LIFU może doprowadzić do poprawy nastroju pacjentów. [17]

2.2. Ultradźwiękowa stymulacja w zaburzeniach świadomości po ciężkim urazie mózgu

Ciężki uraz mózgu charakteryzuje się tym, że odzyskanie przytomności przez pacjentów może nastąpić w odległym czasie. Ponadto w sporej części przypadków nie udaje się w pełni wyzdrowieć ze śpiączki i po wybudzeniu

obserwuje się zaburzenia świadomości, takie jak stan wegetatywny lub stan minimalnej świadomości. Stany te mogą być przejściowe bądź trwać w nieskończoność, co więcej nie posiadamy złotego środka leczenia takich przypadłości [18]. O konieczności opracowania nowych terapii mogących poprawić stan takich chorych świadczą również ogromne obciążenia finansowe i emocjonalne dla rodzin, ciężar dla finansów publicznych oraz struktur medycznych z powodu kosztów długotrwałej intensywnej opieki, wzrastający wskaźnik wypalenia zawodowego opiekunów takich osób, a co więcej pojawiające się trudności prawne i dylematy etyczne [19].

W przywracaniu prawidłowej funkcji mózgu po ciężkim urazie może pomóc poprawa pobudliwości centralnych neuronów odprowadzających wzgórze [18]. Zastosowano próby neuromodulacji takie jak DBS i przeczaszkowa stymulacja prądem stałym (ang. Transcranial direct current stimulation tDCS). Wykazały one pewną zdolność do polepszenia reakcji behawioralnych u pacjentów przewlekłych, jak i podostrych, jednak te metody mają poważne ograniczenia. DBS jest terapią wymagającą inwazyjnej operacji, mogącej prowadzić do licznych powikłań, przykładowo do krwotoku śródczaszkowego oraz utrudnia dalszą opiekę medyczną, przykładowo utrudnia przeprowadzenie określonych typów obrazowania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego. Z drugiej strony przedstawia ona obiecujące wyniki [20]. tDCS choć jest nieinwazyjny, to ma tylko powierzchowną penetrację, więc jego możliwości w zakresie neuromodulacji wzgórza jest ograniczone do działania pośredniego, poprzez jego unerwienie.

Możliwą alternatywą, która łączy zalety DBS i tDCS, unikając jednocześnie najistotniejszych wad tych metod jest pulsacja LIFU. Jest ona zdolna do bezpośredniej, nieinwazyjnej neuromodulacji wzgórza, bez wpływu na tkanki otaczające [21]. Wykazano już, że pulsacyjny LIFU (ang. low intensity focused ultrasound pulsation LIFUP) wzgórza u gryzoni poddawanych dootrzewnowemu znieczuleniu ketaminą/ksylazyną, przyspiesza powrót ich reakcji behawioralnych [22], co otwiera drzwi do dalszych badań wpływu tej metody na wzgórze u ludzi.

Pierwsze badanie kliniczne z zastosowaniem LIFUP wzgórza na 25 letnim pacjencie cierpiącym na zaburzenia świadomości po ciężkim urazie mózgu, miało na celu zbadanie bezpieczeństwa, wykonalności i skuteczności tej kuracji. Doznał on tego urazu w wyniku wypadku drogowego. Na miejscu zdarzenia prezentował poziom 3 w skali GCS, na oddziale ratunkowym natomiast GCS na poziomie 7. Poszkodowany doznał obustronnych stłuczeń czołowych, ponadto tomografia komputerowa (TK) wykazała krwotok

podtwardówkowy. Został zaklasyfikowany do badania 19 dni po urazie, spełniając kryteria włączenia, takie jak początkowy GCS <9, nieprawidłowy wynik TK, wskazujące na ciężki uraz mózgu, utrata przytomności (>24 godziny po urazie), trwające zaburzenia świadomości oraz wiek wyższy niż 18 lat. W czasie trwania eksperymentu przeprowadzono cztery kliniczne oceny poziomu świadomości i reaktywności pacjenta z wykorzystaniem skorygowanej skali wychodzenia ze śpiączki (coma recorevry scale-revised CRS-R) [21, 23]. Dwoch ocen dokonano przed sonikacją: jedną w dniu poprzedzającym, a drugą w dzień sonikacji. Przedstawiał kolejno CSR-R 15 i 14, wykazując wszelkie zachowania zgodne z jego wcześniejszą diagnozą. Urządzenie LIFUP (BXPulsar 1001, firmy Brainsonix Inc.) użyte w badaniu odpowiednio przygotowano: umieszczono jego przetwornik w plastikowej obudowie, która była wypełniona zdejonizowaną, odgazowaną wodą. Został on uszczelniony cienką polietylenową membraną przepuszczającą ultradźwięki. LIFUP podawano z szerokością impulsu 0,5 ms i częstotliwością powtarzania impulsów 100 Hz. Do odpowiedniego wycelowania wykorzystano skaner MR Magnetom Tim Trio 3 Tesla, korzystając z techniki szybkiej sekwencji echa gradientowego z krótkim czasem repetycji z inwersją magnetyzacji (ang. magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo, MPRAGE). Przeprowadzono 10 sonikacji wzdłuża ($I_{\text{spta}} = 720 \text{ mW/cm}^2$) po 30 sekund, oddzielonych od siebie 30-sekundowymi przerwami. Wkrótce po sonikacji powtórzono dwie kliniczne oceny poziomu reaktywności i świadomości wykorzystując CSR-R, które wyniosły odpowiednio 13 w tym samym dniu oraz 17 w dniu następnym, gdzie przedstawiał nowe zachowania w funkcji motorycznej i otomotorycznej (np. wokalizacja, reakcje motoryczne) i potrafił sięgać po przedmioty. Trzy dni po zabiegu LIFUP, badany wykazywał pełne zrozumienie mowy, odpowiednią reakcję na polecenia i komunikację poprzez gestykulację głową tak/nie. Po pięciu dniach od zabiegu LIFUP dokonywano już prób pionizacji pacjenta [21].

Wyniki terapii pacjenta wskazują na to, że zabieg LIFUP był bezpieczny i dobrze tolerowany przez badanego. Przypuszcza się, że obserwowana poprawa stanu pacjenta była spowodowana modulacją pętli korowo-prążkowiego-gałkowo-wzgorzowo-korowej przez LIFUP wzdłuża, na co wskazują inne badania wykorzystujące stymulację neuromodulacyjną innymi metodami [21, 24, 25]. Wykorzystanie LIFUP w leczeniu pacjentów z ciężkim urazem mózgu wymaga jednak dalszych, dokładniejszych badań, aby jednoznacznie określić jej skuteczność.

2.3. LIFU jako przyszłościowa technika w terapii padaczki

Epilepsja to przewlekła, złożona i skomplikowana choroba mózgu o różnorodnej charakterystyce klinicznej. Jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych schorzeń neurologicznych i dotyka około 1% światowej populacji [26]. Mechanizmem etiopatogenetycznym tej choroby jest zaburzona równowaga pomiędzy hamowaniem, a pobudzaniem neuronów, prowadząc do nieprawidłowego zsynchronizowania poszczególnych obszarów mózgu. Te schorzenie objawia się spontanicznymi, nawracającymi napadami padaczkowymi, które są wyżej wspomnianymi okresami nieprawidłowego, synchronicznego pobudzenia populacji neuronów. Trwają one najczęściej sekundy lub minuty, lecz w przypadku stanu padaczkowego mogą być przedłużone oraz ciągle [27]. Podstawowym leczeniem epilepsji są leki przeciwpadaczkowe, zmniejszające pobudliwość mózgu, prowadząc do zmniejszenia częstości napadów. Niestety lekooporna postać padaczki (ang. Drug Resistant Epilepsy, DRE) dotyczy 25% wszystkich chorych [28]. W przypadku tej grupy pacjentów najskuteczniejszą metodą leczenia jest resekcyjna operacja mózgu, mającej na celu usunięcie epileptogennych obszarów mózgu. Ta inwazyjna technika jest uznawana za bardzo skuteczną i bezpieczną jak na operację tej części ciała. Problemem tej terapii jest to, że aż 60% chorych na DRE uznaje się za niekwalifikujących się do operacji z powodu niemożności zidentyfikowania unikalnej strefy epileptogennej lub istnienia ogniska padaczkowego w tkance funkcjonalnej mózgu, przez co nie można dokonać resekcji tego fragmentu [29, 30]. Niesie to za sobą konieczność badania potencjalnych nowych, nieinwazyjnych i skutecznych terapii leczenia DRE. Obecnie badane są metody leczenia padaczki, takie jak stymulacja nerwu trójdzielnego (ang. Trigeminal Nerve Stimulation, TNS), przezskórna stymulacja nerwu błędnego (ang. Transdermal Vagus Nerve Stimulation, tVNS), powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) lub przeczaszkowa stymulacja prądem stałym (ang. Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS). Techniki te jednak oferują niską specyficzność przestrzenną i ograniczoną głębokość penetracji [31-34].

LIFU w przyszłości może służyć jako rewolucyjna, nieinwazyjna technika zmniejszająca pobudliwość kory mózgowej, zmniejszając tym samym częstość napadów padaczkowych, bez uszkodzania tkanki nerwowej. Pierwsze badanie przedkliniczne tej metody dotyczące neurofizjologicznych i biologicznych skutków zastosowania LIFU u szczurów z padaczką zostało przeprowadzone przez Min et al. już w 2011 roku. W tym modelu zwierzęcym

padaczka była indukowana dootrzewnowym wstrzyknięciem pentylenotetrazolu. Po wystąpieniu napadów, wcześniej przygotowane modele zwierzęce poddawano sonikacji dwukrotnie, przezczaszkowo do mózgu przez trzy minuty, przy monitorowaniu EEG. Wykorzystano podparty powietrzem przetwornik ultradźwiękowy, który pracował z częstotliwością podstawową 690 kHz i dostarczał on ciąg impulsów o długości 0,5 ms z powtarzalną szybkością 100 Hz. Zastosowano I_{spta} wynoszące 130 mW/cm^2 . Sonikowano wzgórzowe obszary mózgu. Wyniki eksperymentu wskazywały na to, że występowanie zmian w EEG wywołanych padaczką znacznie zmniejszyło się po sonikacji, gdy porównano je ze stanem przed. Ponadto grupa kontrolna, której jedynie wywołano padaczkę pentylenotetrazolem, wykazywała stałą liczbę patologicznych zmian w EEG. Zwierzęta poddane sonikacji wykazywały również mniej nasilone zachowanie epileptyczne, co oceniono na podstawie wyniku w skali Racine'a. Po badaniu dokonano analizy histologicznej, potwierdzającej, iż eksperyment nie spowodował żadnych uszkodzeń tkanki mózgowej u żadnej z grup modeli zwierzęcych [35].

W kolejnych latach powstało wiele podobnych badań na modelach gryzoni opisujących skuteczność LIFU w leczeniu padaczki i one również prezentowały optymistyczne wyniki [36, 37], jednak ostatecznym celem badań tej metody jest sprawdzenie jej skuteczności u ludzi. Pierwszym krokiem w tym kierunku było pionierskie badanie Lin et al. na innych naczelnych niż ludzie. Wpływ stymulacji ultradźwiękami na modele małp (*Macaca fascicularis*) z padaczką oceniano za pomocą zapisu elektrofizjologicznego i analizy wyników behawioralnych. W tym modelu zwierzęcym epilepsja była indukowana wstrzyknięciem penicyliny w prawy płat czołowy na głębokość 3mm. Pulsacyjne LIFU z częstotliwością 750 kHz i ciśnieniem akustycznym równym 0,35 MPa, przestrzennej szczytowej średniej intensywności impulsu wynoszącej $2,02 \text{ W/cm}^2$, o czasie trwania sonikacji 200ms i pięciu sekundowym interwale między stymulacjami, zostały dostarczone do ognisk epileptogennych pięciu wcześniej odpowiednio przygotowanym modelom małp. Wyniki eksperymentu wskazywały, że po 30 minutach pulsacyjnego leczenia ultradźwiękami całkowita liczba napadów w grupie badanej uległa znacznemu zmniejszeniu, w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo badacze przeprowadzili próby sonikacji biopsyjnych skrawków mózgu pacjentów z padaczką, wykorzystując metodę LIFU, w celu zbadania skuteczności terapeutycznej oraz potencjalnego mechanizmu działania ultradźwięków na tkankę nerwową. Wykazano, iż powyższa pulsacyjna stymulacja ultradźwiękami może poprawiać czynności elektrofizjologiczne i wyniki behawioralne

w małym modelu padaczki, hamując czynności padaczkowe ze skutecznością przekraczającą 65%, co więcej tłumią one również *in vitro* padaczkową aktywność neuronów ludzkich biopsyjnych skrawków mózgu pacjentów chorych na epilepsję. Potencjalnym mechanizmem tego działania może być regulacja równowagi bodźców synaptycznych pobudzająco-hamujących przez zwiększoną aktywność lokalnych neuronów hamujących w wyniku sonikacji [38]. Inne, bardzo podobne badanie wykonane przez Zou et al. wykazało zbliżone wyniki [39].

Do tej pory opublikowano tylko jedno badanie kliniczne oceniające wpływ LIFU na pacjentów z padaczką wykonane przez Lee et al. Przedstawiało one niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności tej terapii, jednak wykazało, że FUS można dostarczyć do epileptogennych stref mózgu bez znaczących działań niepożądanych. Żeby jednoznacznie móc określić bezpieczeństwo, skuteczność oraz optymalne parametry sonikacji tej metody, należy przeprowadzić dalsze badania [40].

3. PODSUMOWANIE

Wykorzystywanie LIFU jako narzędzia do neuromodulacji jest innowacyjnym kierunkiem badań, który w przyszłości może zaowocować opracowaniem nowatorskich, skutecznych, a co najważniejsze bezpiecznych metod leczenia zaburzeń neurologicznych oraz neuropsychiatrycznych. Aktualnie stosowane metody neuromodulacji, takie jak DBS, tDCS, TNS, czy tVNS mają swoje ograniczenia. DBS wymaga inwazyjnej operacji do jej przeprowadzenia, co może wiązać się z poważnymi powikłaniami. Pozostałe natomiast, oferują niską specyficzność przestrzenną oraz ograniczoną głębokość penetracji. Niesie to za sobą potrzebę opracowywania nowych metod, jaką jest LIFU. Po określeniu jej optymalnych parametrów, może wywierać szeroki zakres działania na układ nerwowy – przykładowo wykazuje potencjał do pobudzenia tudzież hamowania neuronów, a nawet do wpływania na szybkość przewodzenia impulsów elektrycznych w układzie nerwowym, przez co oferuje wiele możliwych zastosowań. Ważnym aspektem dotyczącym bezpieczeństwa neuromodulacji z wykorzystaniem LIFU jest to, że powoduje on tylko odwracalne zmiany fizjologiczne oraz brak patologicznych zmian histologicznych, jednak zostało przeprowadzone zbyt mało badań, aby jednoznacznie stwierdzić bezpieczeństwo powszechnego stosowania LIFU u ludzi.

Badając wpływ LIFU na aktywność sieci neuronowych podczas sonikacji prawego dolnego zakrętu czołowego uczestników badania, zgłaszali oni ogólną

poprawę nastroju. Obserwowano jednocześnie zmniejszoną łączność między sonikowanym obszarem mózgu, a częściami układu limbicznego, co sugerowało większe zaangażowanie badanych w kierunku środowiska zewnętrznego, a w konsekwencji poprawę samopoczucia. Uzyskane wyniki sugerują, iż ta metoda może być skuteczna w ingerencji między sieciami neuronalnymi w celu poprawy nastroju, co potencjalnie może być wykorzystane w terapii pacjentów z niektórymi rodzajami zaburzeń afektywnych, polepszając przy tym komfort ich życia.

Między innymi kolejnymi obszarami badań są: wykorzystanie tej techniki do poprawy stanu pacjentów z zaburzeniami świadomości po ciężkim urazie mózgu oraz w leczeniu padaczki. Choć badania na zwierzęcych modelach tych schorzeń prezentują obiecujące wyniki, to istnieje konieczność zweryfikowania ich obszernymi badaniami klinicznymi na organizmach ludzkich.

Potrzeba jeszcze wielu lat, by udoskonalić schematy sonikacji i ich konkretne parametry specyficzne dla odpowiednich rejonów układu nerwowego ludzi, w celu uzyskania konkretnego efektu neuromodulacyjnego, pożądanego w danej chorobie. Ponadto wiele obszarów mózgu nie zostało jeszcze nawet zbadanych pod kątem ich potencjalnych odpowiedzi elektrofizjologicznych i behawioralnych na US. Podsumowując, obecny obraz neuromodulacji ultradźwiękowej jest bardzo obiecujący ze względu na jej unikalne połączenie nieinwazyjności, bezpieczeństwa, wysokiej precyzji i szerokiego zakresu efektów neuromodulacyjnych.

REFERENCJE

- [1] O'Brien WD Jr. Ultrasound-biophysics mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007 Jan-Apr;93(1-3):212-55. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.010. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16934858; PMCID: PMC1995002.
- [2] Curriculum for Fundamentals of Ultrasound in Clinical Practice. *J Ultrasound Med.* 2019 Aug;38(8):1937-1950. doi: 10.1002/jum.15090. PMID: 31318483.
- [3] Todd N, McDannold N, Borsook D. Targeted manipulation of pain neural networks: The potential of focused ultrasound for treatment of chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Aug;115:238-250. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.06.007. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32534900; PMCID: PMC7483565

- [4] Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK, Cohen MS, Melega WP, Mulgaonkar AP, DeSalles A, Min BK, Yoo SS. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation. *Brain Stimul.* 2011 Jul;4(3):125-36. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.007. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21777872.
- [5] McClure A Using High-Intensity Focused Ultrasound as a Means to Provide Targeted Drug Delivery. *Journal of Diagnostic Medical Sonography* 32:343–350, 2016.
- [6] Bachu VS, Kedda J, Suk I, Green JJ, Tyler B. High-Intensity Focused Ultrasound: A Review of Mechanisms and Clinical Applications. *Ann Biomed Eng.* 2021 Sep;49(9):1975-1991.
- [7] You Y, Wang Z, Ran H, Zheng Y, Wang D, Xu J, Wang Z, Chen Y, Li P. Nanoparticle-enhanced synergistic HIFU ablation and transarterial chemoembolization for efficient cancer therapy. *Nanoscale.* 2016 Feb 21;8(7):4324-39. doi: 10.1039/c5nr08292g. PMID: 26837265.
- [8] FRY FJ, ADES HW, FRY WJ. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound. *Science.* 1958 Jan 10;127(3289):83-4. doi: 10.1126/science.127.3289.83. PMID: 13495483.
- [9] Beudel M, Brown P. Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1(Suppl 1):S123-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.028. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26411502; PMCID: PMC4671979.
- [10] Lagerweij SAJEA, van Wieren T, van Beveren M, Tijssen MAJ, van Eegmond ME. DBS for dystonia: Should we take our patients to the swimming pool? *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Mar;96:36-37. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.01.023. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35149358.
- [11] Wu H, Hariz M, Visser-Vandewalle V, Zrinzo L, Coenen VA, et. al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): emerging or established therapy? *Mol Psychiatry.* 2021 Jan;26(1):60-65. doi: 10.1038/s41380-020-00933-x. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144712; PMCID: PMC7815503.

- [12] Tsui PH, Wang SH, Huang CC. In vitro effects of ultrasound with different energies on the conduction properties of neural tissue. *Ultrasonics*. 2005 Jun;43(7):560-5. doi: 10.1016/j.ultras.2004.12.003. Epub 2004 Dec 18. PMID: 15950031.
- [13] Tyler WJ, Tufail Y, Finsterwald M, Tauchmann ML, Olson EJ, Majestic C. Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound. *PLoS One*. 2008;3(10):e3511. doi: 10.1371/journal.pone.0003511. Epub 2008 Oct 29. PMID: 18958151; PMCID: PMC2568804.
- [14] Baek H, Pahk KJ, Kim H. A review of low-intensity focused ultrasound for neuromodulation. *Biomed Eng Lett*. 2017 Jan 9;7(2):135-142. doi: 10.1007/s13534-016-0007-y. PMID: 30603160; PMCID: PMC6208465.
- [15] Min BK, Bystritsky A, Jung KI, Fischer K, Zhang Y, Maeng LS, Park SI, Chung YA, Jolesz FA, Yoo SS. Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity. *BMC Neurosci*. 2011 Mar 6;12:23. doi: 10.1186/1471-2202-12-23. PMID: 21375781; PMCID: PMC3061951.
- [16] Dallapiazza RF, Timbie KF, Holmberg S, Gatesman J, Lopes MB, Price RJ, Miller GW, Elias WJ. Noninvasive neuromodulation and thalamic mapping with low-intensity focused ultrasound. *J Neurosurg*. 2018 Mar;128(3):875-884. doi: 10.3171/2016.11.JNS16976. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28430035; PMCID: PMC7032074.
- [17] Jay Sanguinetti, John J.B. Allen, Transcranial ultrasound improves mood and affects resting state functional connectivity in healthy volunteers, *Brain Stimulation*, Volume 10, Issue 2, 2017, Page 426, ISSN 1935-861X,
- [18] Nicholas D. Schiff, Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis, *Trends in Neurosciences*, Volume 33, Issue 1, 2010, Pages 1-9, ISSN 0166-2236, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.11.002>.
- [19] Monti, Martin M., and Walter G. Sannita, eds. *Brain function and responsiveness in disorders of consciousness*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016.

- [20] Schiff, N., Giacino, J., Kalmar, K. et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448, 600–603 (2007).
- [21] Martin M. Monti, Caroline Schnakers, Alexander S. Korb, Alexander Bystritsky, Paul M. Vespa, Non-Invasive Ultrasonic Thalamic Stimulation in Disorders of Consciousness after Severe Brain Injury: A First-in-Man Report, *Brain Stimulation*, Volume 9, Issue 6, 2016, Pages 940-941, ISSN 1935-861X, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.07.008>.
- [22] Alexander Bystritsky, Alex S. Korb, Pamela K. Douglas, Mark S. Cohen, William P. Melega, Amit P. Mulgaonkar, Antonio DeSalles, Byoung-Kyong Min, Seung-Schik Yoo, A review of low-intensity focused ultrasound pulsation, *Brain Stimulation*, Volume 4, Issue 3, 2011, Pages 125-136, ISSN 1935-861X, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.007>.
- [23] Zarzycki S., Korzep Ł., Gogol P., Sobstyl M., Ocena stanu świadomości pacjenta po incydencie mózgowym w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAiT), *Anestezjologia i Ratownictwo* 2018; 12: 423-430.
- [24] Schiff, N., Giacino, J., Kalmar, K. et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448, 600–603 (2007). <https://doi.org/10.1038/nature06041>
- [25] Thibaut, A., Bruno, M. -, Ledoux, D., Demertzi, A., & Laureys, S. (2014). TDCS in patients with disorders of consciousness: Sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology*, 82(13), 1112-1118. doi:10.1212/WNL.0000000000000260
- [26] de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008 May;12(4):540-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.12.019. Epub 2008 Feb 14. PMID: 18280210.
- [27] Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007 Jul;7(4):348-54. doi: 10.1007/s11910-007-0053-z. PMID: 17618543; PMCID: PMC2492886.
- [28] López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, Donaire Pedraza AJ, Mercadé Cerdá JM. Drug-resistant epilepsy: definition

- and treatment alternatives. *Neurologia*. 2015 Sep;30(7):439-46. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2014.04.012. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24975343.
- [29] Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol*. 2020 Feb;20(1):4-14. doi: 10.1136/practneurol-2019-002192. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420415.
- [30] Englot DJ, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev*. 2014 Jul;37(3):389-404; discussion 404-5. doi: 10.1007/s10143-014-0527-9. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24497269; PMCID: PMC5257205.
- [31] DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, Markovic D, Gornbein J, Murray D, Oviedo S, Gordon S, Corralle-Leyva G, Kealey CP, Heck CN. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology*. 2013 Feb 26;80(9):786-91. doi: 10.1212/WNL.0b013e318285c11a. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23365066; PMCID: PMC3598453.
- [32] Berényi A, Belluscio M, Mao D, Buzsáki G. Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. *Science*. 2012 Aug 10;337(6095):735-7. doi: 10.1126/science.1223154. PMID: 22879515; PMCID: PMC4908579.
- [33] Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, Hillenbrand B, Hirsch M, Last C, Lerche H, Mayer T, Schulze-Bonhage A, Steinhoff BJ, Weber Y, Hartlep A, Rosenow F, Hamer HM. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain Stimul*. 2016 May-Jun;9(3):356-363. doi: 10.1016/j.brs.2015.11.003. Epub 2016 Jan 20. PMID: 27033012.
- [34] Cooper YA, Pianka ST, Alotaibi NM, Babayan D, Salavati B, Weil AG, Ibrahim GM, Wang AC, Fallah A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis of real-world evidence. *Epilepsia Open*. 2017 Dec 27;3(1):55-65. doi: 10.1002/epi4.12092. PMID: 29588988; PMCID: PMC5839309.

- [35] Min BK, Bystritsky A, Jung KI, Fischer K, Zhang Y, Maeng LS, Park SI, Chung YA, Jolesz FA, Yoo SS. Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity. *BMC Neurosci.* 2011 Mar 6;12:23. doi: 10.1186/1471-2202-12-23. PMID: 21375781; PMCID: PMC3061951.
- [36] Hakimova H, Kim S, Chu K, Lee SK, Jeong B, Jeon D. Ultrasound stimulation inhibits recurrent seizures and improves behavioral outcome in an experimental model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:26-32. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.008. Epub 2015 May 1. PMID: 25940106.
- [37] Chen SG, Tsai CH, Lin CJ, Lee CC, Yu HY, Hsieh TH, Liu HL. Transcranial focused ultrasound pulsation suppresses pentylenetetrazol induced epilepsy in vivo. *Brain Stimul.* 2020 Jan-Feb;13(1):35-46. doi: 10.1016/j.brs.2019.09.011. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31575487.
- [38] Lin Z, Meng L, Zou J, Zhou W, Huang X, Xue S, Bian T, Yuan T, Niu L, Guo Y, Zheng H. Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy. *Theranostics.* 2020 Apr 12;10(12):5514-5526. doi: 10.7150/thno.40520. PMID: 32373225; PMCID: PMC7196311.
- [39] Zou J, Meng L, Lin Z, Qiao Y, Tie C, Wang Y, Huang X, Yuan T, Chi Y, Meng W, Niu L, Guo Y, Zheng H. Ultrasound Neuro-modulation Inhibits Seizures in Acute Epileptic Monkeys. *iScience.* 2020 May 22;23(5):101066. doi: 10.1016/j.isci.2020.101066. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32361593; PMCID: PMC7200788.
- [40] Lee CC, Chou CC, Hsiao FJ, Chen YH, Lin CF, Chen CJ, Peng SJ, Liu HL, Yu HY. Pilot study of focused ultrasound for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2022 Jan;63(1):162-175. doi: 10.1111/epi.17105. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34729772; PMCID: PMC9297900.

BREKSANOLON - NOWA NADZIEJA W LECZENIU DEPRESJI POPORODOWEJ

**Karolina Handzel¹, Antoni Anczyk², Jacek Wysoczański²,
Radosław Dutczak^{3,5}, Jakub Ciesielka⁴, Zuzanna Witkowska⁵**

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

Abstrakt: Depresja poporodowa to choroba dotykająca matki we wczesnym okresie po porodzie, która stanowi zagrożenie dla zdrowia i życia osoby chorej oraz dziecka, będącego pod opieką pacjentki. Dotychczas nie było specjalistycznego leczenia nakierowanego specyficznie na ten typ depresji, dlatego wprowadzenie Zulresso (breksanolon) na rynek stanowi istotne osiągnięcie medycyny ostatnich lat. Jest to lek o klinicznie udowodnionej skuteczności, który jest dobrze tolerowany i nie wywołuje groźnych działań niepożądanych. Nie ma też znaczącego wpływu na mleko matek, co stanowi bezpieczną metodę leczenia podczas karmienia dziecka. Breksanolon stanowi nową nadzieję w leczeniu depresji poporodowej i jest dużym krokiem dla psychiatrycznej opieki poporodowej.

Słowa kluczowe: depresja poporodowa, Breksanolon

Abstract: Postpartum depression is a condition affecting mothers in the early postpartum period, which poses a threat to the wellbeing and life of not only the sick person, but also the child under the care of the patient. So far, there has been no specialized treatment aimed specifically at this type of depression, which is why the introduction of Zulresso (brexanolone) to the market is an important medical achievement of recent years. It is a drug with clinically proven effectiveness, that is well tolerated and does not cause dangerous side effects. It also has no significant effect on breast milk, which makes it a safe option for treating breastfeeding mothers. Brexanolone is a new hope for the treatment of postpartum depression and is a major

step forward in psychiatric postpartum care. In the following chapter I will discuss the subject of postpartum depression, its risk factors and the use of Brexanolone in the treatment of PPD.

Key words: postpartum depression, Brexanolone

1. WSTĘP

Depresja poporodowa (PPD) występuje w pierwszych tygodniach po porodzie i jest to stosunkowo częsta choroba rozpoznawana nawet u 20% matek [1] oraz u około 4% ojców [2]. PPD stanowi więc znaczący problem kliniczny występujący w kluczowym momencie rozwoju więzi rodzica z nowonarodzonym dzieckiem. Choroba ta stanowi zagrożenie nie tylko bezpośrednio dla osoby chorej, ale również dla dziecka, którym rodzic się zajmuje, zwłaszcza, jeżeli nie ma wsparcia otoczenia. Matki z depresją poporodową mogą zaniedbywać dzieci, co może prowadzić do zaburzeń ich rozwoju [3]. Niektóre osoby cierpiące na PPD mogą doświadczyć halucynacji dotyczących wizji śmierci dziecka, czy nawet nie być w stanie kontrolować swojego zachowania, co może doprowadzić do śmierci rodzica i/lub dziecka [4]. Istotne jest jak najszybsze zdiagnozowanie problemu i wdrożenie odpowiedniej opieki psychiatrycznej - zarówno psychoterapii jak i skutecznej farmakoterapii. W tym celu stosowano już różne modele terapii. Obecnie lekarze mają do dyspozycji nowy lek breksanolon, jego zastosowanie stanowi jedną z bardziej obiecujących terapii ostatnich lat.

W poniższym rozdziale przybliżona zostanie tematyka depresji poporodowej, jej czynników ryzyka oraz omówione zostanie użycie breksanolonu w leczeniu PPD.

2. ETIOLOGIA DEPRESJI POPORODOWEJ

Depresja poporodowa jest poważnym zaburzeniem psychicznym mogącym nieść katastrofalne skutki zarówno dla matki jak i jej dziecka [5]. Istnieje wiele dowodów potwierdzających, że wiek rozrodczy to czas większej podatności kobiet na rozwój zaburzeń nastroju między innymi depresji poporodowej. Aż 10% wszystkich dorosłych matek do roku po porodzie doświadcza epizodu głębokiej depresji [6]. Mnogość czynników wewnętrznych i zewnętrznych biorących udział w etiologii depresji poporodowej jest znaczna, a ich wzajemne relacje i oddziaływania nie zostały jeszcze dokładnie poznane przez świat

nauki. Większość badaczy zwraca szczególną uwagę na czynniki: hormonalne, neuronalne, genetyczne oraz czynniki stresogenne związane z środowiskiem zewnętrznym. Podczas ciąży dochodzi do wielu przemian w ustroju człowieka, między innymi zmian stężeń hormonów: estrogenów, progesteronu, testosteronu, prolaktyny, kortyzolu [7]. Choć brakuje jednoznacznych etiologicznych dowodów na rolę części hormonów, uważa się że zmiany w poszczególnych osiach hormonalnych jakie zachodzą po porodzie, mogą szczególnie przyczynić się do depresyjnych zmian nastroju u niektórych kobiet po porodzie.

W trakcie ciąży dochodzi do ciągłego wzrostu stężenia estrogenów (estradiolu, estriolu i estronu) oraz progesteronu. Dzieje się tak w wyniku funkcjonowania łożyska jako organu produkującego hormony. Podczas porodu łożysko jest usuwane, co skutkuje gwałtownym spadkiem estrogenu i progesteronu, które osiągają znacznie niższe stężenia. Oprócz hormonów płciowych w czasie ciąży rosną stężenia beta-endorfin, ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej i kortyzolu. Ich stężenia również podlegają diametralnemu obniżeniu podczas porodu [8].

Układ hormonalny człowieka jest układem naczyń połączonych, zmiany stężeń jednego hormonu mogą znacząco wpływać na gospodarkę zupełnie innego hormonu. Przykładem jest działanie wysokiego stężenia estrogenów (podczas ciąży), który stymuluje produkcję globuliny wiążącej hormony tarczycy co prowadzi do wzrostu stężeń związanej trójiodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4), przy jednoczesnym spadku stężeń wolnych hormonów T3 i T4. Zmiany w gospodarce hormonalnej tarczycy mogą prowadzić do powstania Poporodowej Dysfunkcji Tarczycy, która objawia się zespołem przejściowej nadczynności tarczycy, przejściowej niedoczynności tarczycy lub obu stanów występujących kolejno po sobie w ciągu pierwszych 12 miesięcy po porodzie. W tym okresie najczęściej dochodzi do rozwoju zaburzeń nastroju w tym depresji szczególnie w fazie niedoczynności tarczycy [9]. Stężenia serotoniny we krwi są dodatnio skorelowane z stężeniami hormonów tarczycy. Postuluje się, że zaburzenia w układzie tarczycy pociągają za sobą zmiany w przekąźnictwie serotonergicznym, które odpowiada za regulację nastroju, co wydaje się podkreślać rolę zaburzeń stężeń T3 i T4 w mechanizmie powstania depresji poporodowej [10].

Szczególne znaczenie mają hormony steroidowe, podczas ciąży i po porodzie dochodzi do znacznych zmian ich stężeń. Zwraca się uwagę na zmianę stężenia progesteronu, który podczas ciąży wykazuje około 20-krotnie wyższe stężenie w stosunku do normy. Wraz z wydalaniem łożyska po porodzie dochodzi do dramatycznego spadku stężenia progesteronu, co powoduje

wystąpienie zaburzeń nastroju i predysponuje do rozwoju depresji poporodowej [11].

Estradiol jest kolejnym hormonem podlegającym znacznemu wahaniu stężeń (około 300-krotny wzrost podczas ciąży i nagły spadek po porodzie) [11]. Rola estradiolu polega na zwiększeniu syntezy serotoniny i zmniejszeniu jej rozpadu w synapsach. Spadek stężenia estradiolu powoduje spadek stężeń serotoniny w synapsach nerwowych [12]. Przekłada się to na rozwój zmian w układzie serotonergicznym co może powodować zaburzenia nastroju. Przemiany hormonalne zachodzące podczas ciąży jak i stres powodowany wydarzeniem jakim jest poród mają wpływ na działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza jest ściśle powiązane z etiologią depresji [12]. Hormonem zmieniającym swoje stężenie w ciąży i po porodzie, jest kortyzol [13]. Wysokie stężenia glikokortykoidów będące odzwierciedleniem działania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza zwiększają podatność na depresję kobiet po porodzie, gdyż taki sam profil hormonalny jest często obserwowany u pacjentek z depresją [11].

Na procesy związane z nastrojem duży wpływ ma układ GABA-ergiczny. W badaniu Klumpers i in. zaobserwowano wyraźny deficyt receptorów GABA A w obszarach przyhipokampowych i skroniowych u pacjentów [14]. W badaniach Sanacora i in. stwierdzono obniżone stężenie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w osoczu, płynie mózgowo-rdzeniowym i korze potylicznej mózgu podczas występowania depresji [15, 16]. Udowodniono też, że u pacjentów z depresją dochodzi do spadków stężeń GABA, które przekładają się na spadek aktywności receptorów GABA A [17]. Podczas ciąży dochodzi zatem do zmian w przekaźnictwie GABA-ergicznym. W ciąży stężenie GABA wzrasta, a po porodzie spada [18, 19]. Wszystkie te zmiany mają wpływ na spadek aktywności tego układu, co koreluje z rozwojem depresji.

Kolejnym hormonem, który podlega wahaniom w czasie ciąży i ma swój udział w procesach neurologicznych jest prolaktyna (PRL). W ciąży wzrasta stężenie PRL, osiągając szczyt podczas porodu. Przy wystąpieniu zbyt wysokich stężeń będących patologiczną hiperprolaktynemią, może dojść do rozwoju zaburzeń nastroju: lęku, depresji i agresji. Badanie Fava i in. również sugeruje istnienie związku między wysokim stężeniem PRL, a rozwojem PPD [20].

Podobnie jak w większości chorób tak i w depresji poporodowej czynniki genetyczne mają swój udział. W badaniach Seyfried i in. udowodniono, że czynniki genetyczne mogą warunkować wystąpienie depresji poporodowej [21]. Działanie czynników środowiska zewnętrznego również ma wpływ na stan psychiczny pacjentki, zwiększając ryzyko depresji poporodowej. Sam

poród, według badań Czarnocka i in. stanowi traumatyczne doświadczenie dla niektórych kobiet i może przyczynić się do występowania objawów zaburzeń nastroju [22]. Wystąpienie powikłań okołoporodowych, szczególnie tych wymagających inwazyjnej interwencji np. nieplanowanego cięcia cesarskiego, poczucie ogólnego braku kontroli nad sytuacją ze strony pacjentki czy brak wsparcia emocjonalnego personelu medycznego, przyczynia się do stresu emocjonalnego, który jest czynnikiem rozwoju zaburzeń nastroju między innymi depresji poporodowej [23]. Zwraca się też uwagę na wiele innych czynników predysponujących do PPD: pierwsza ciąża, przedwczesny poród, komplikacje okołoporodowe, brak wsparcia otoczenia, historia wcześniejszych zaburzeń psychicznych, rodzinne predyspozycje, niska samoocena, niski status społeczny, rasizm, ubóstwo, młody wiek matki, samotne rodzicielstwo, przemoc seksualna i fizyczna, zaniedbanie w dzieciństwie oraz historia nadużywania alkoholu lub innych używek [24].

3. OBJAWY DEPRESJI POPORODOWEJ

Depresja poporodowa najczęściej objawia się obniżonym nastrojem, zanikiem zainteresowań, zmianami apetytu, zaburzeniami snu, utratą energii lub zwiększonym zmęczeniem, płaczliwością, zaburzeniami koncentracji, trudnościami w podejmowaniu decyzji, myślami samobójczymi, spadkiem samooceny i poczucia własnej wartości, utratą zainteresowania dzieckiem, brakiem odczuwania więzi i uczuciem niepokoju w towarzystwie dziecka, poczuciem bycia złą matką/ ojcem, lękiem przed skrzywdzeniem siebie lub dziecka. Najcięższym przypadkiem towarzyszą objawy psychotyczne w postaci myślenia urojeniowego i zaburzeń spostrzegania [25]. W obliczu tak niespecyficznych objawów rozpoznanie depresji poporodowej stanowi duże wyzwanie dla personelu medycznego. Im wcześniej nastąpi rozpoznanie, tym większe szanse na wdrożenie skutecznego leczenia oraz zmniejszenie zagrożeń dla matki oraz jej dziecka związanych z zaburzeniami nastroju tego typu.

4. DOTYCHCZASOWE METODY LECZENIA

Do tej pory zastosowano wiele metod i form terapii w leczeniu depresji poporodowej, od psychoterapii, farmakoterapii aż po ćwiczenia fizyczne. Wraz z postępowaniem świata medycyny ciągle powstają nowe schematy leczenia. Według Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego u kobiet, które wcześniej nie leczyły się psychiatrycznie, a zdiagnozowane zostały z łagodną lub

umiarkowaną depresją poporodową, początkową formą leczenia powinna być psychoterapia. W przypadku ciężkiego PPD należy rozważyć włączenie leków przeciwdepresyjnych, najlepiej sertraliny, która ma korzystny profil działania i jest bezpieczna w przypadku kobiet karmiących piersią [26].

4.1. Farmakoterapia

Najczęściej stosowane do tej pory leki należały do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) - głównie sertralina, escitalopram i fluoksetyna [27]. Mają one swoje uzasadnienie, ze względu na poporodowe zmiany stężeń hormonów, które pociągają za sobą zmiany działania układu serotonergicznego. Chociaż nie wykazano ich znaczącej przewagi nad innymi metodami leczenia, są to preparaty chętnie wybierane przez lekarzy z powodu uznania ich za bezpieczne i dobrze tolerowane [28]. Stosuje się również wenlafaksynę i bupropion SR, które także uznaje się za skuteczne, ale mniej bezpieczne dla chorej [28]. Stosowane jest też leczenie dousnymi dawkami estrogenu podawanymi bezpośrednio po porodzie, za pomocą tej metody udaje się uzyskać stosunkowo niski wskaźnik późniejszych nawrotów epizodów depresji oscylujący w okolicach 9% w porównaniu do oczekiwanych 35-60% (gdzie nie zastosowano estrogenu). Wy tłumaczeniem takiego zjawiska może być dynamiczność zmian stężenia estrogenu w organizmie kobiety po porodzie, jego nagły spadek może powodować swojego rodzaju stan odstawienia estrogenu, co rozważane jest jako jeden z czynników prowadzących do depresji poporodowej [29]. Wiele kobiet obawia się przyjmowania leków w tym newralgicznym okresie, często z powodu chęci karmienia piersią (możliwy negatywny wpływ leku na niemowlę). Z tego powodu w celu skutecznego leczenia depresji poporodowej, należy określić czy pacjentka ma zamiar karmić piersią, aby zastosować odpowiedni dobór farmaceutyków, mając na uwadze ich przenikanie do mleka matki i potencjalny wpływ na rozwój dziecka [27]. Farmakoterapia będzie skuteczna tylko wtedy, gdy pacjentka będzie przestrzegać zaleceń i nie pomijać dawek leków. Właśnie z powodu obaw związanych z przenikaniem leków do mleka, matki często niechętnie godzą się na farmakoterapię lub nie przestrzegają zaleceń lekarskich [30].

4.2 Psychoterapia

Psychoterapia stanowi obecnie jedną z najskuteczniejszych form leczenia depresji poporodowej i powinna być stosowana niezależnie od tego czy

i jakie leki będzie przyjmować pacjentka [31]. Psychoterapia wykazuje dobre efekty terapeutyczne jak i znikomą ilość działań niepożądanych, stanowiąc więc dobry wybór w większości przypadków depresji poporodowej, jednak dostęp do niej może być utrudniony w zależności od sytuacji życiowej kobiety co powinno zostać uwzględnione przez personel medyczny [32]. W badaniu Chabrol i in. 48 matek z depresją poporodową podzielono na trzy grupy: jedna poddana została 5 tygodniom terapii poznawczo-behawioralnej, druga 8 tygodniom, a trzecia była grupą kontrolną. Wykazano, że kobiety leczone psychoterapią (zarówno 5, jak i 8 tygodni) dużo szybciej wróciły do zdrowia od kobiet z grupy kontrolnej [33]. W innym badaniu - O'Hara i in. porównywano skuteczność terapii sertralina i terapią interpersonalną u pacjentek z PPD. Badanie trwało 12 tygodni, podczas których 162 kobiety podzielono na trzy grupy: leczonych terapią interpersonalną, leczonych sertralina i leczonych tabletkami placebo. Ostatecznie próba z sertralina wykazała niewielką przewagę w skuteczności leczenia w porównaniu do terapii interpersonalnej. Jednak wiele kobiet z grupy stosującej sertralina nie wytrzymało do końca trwania leczenia [34]. Za pomocą odpowiedniej psychoterapii można zwiększyć adherencję pacjentki do zażywania leków, co uwidacznia możliwość współdziałania ze sobą różnych metod terapeutycznych.

4.3. Aktywność fizyczna

Uznaje się, że efekty terapeutyczne ćwiczeń i aktywności fizycznej są porównywalne do innych metod leczenia antydepresyjnego [35]. W badaniu Armstrong i in. porównywano dwie grupy badanych - w pierwszej kobiety z objawami PPD uczęszczały 3 razy w tygodniu na grupowe spacerowanie z wózkami, a w drugiej, kontrolnej grupie, zalecono badanym utrzymać swoją aktywność fizyczną na zwykłym dla siebie poziomie [36]. Badanie trwało 12 tygodni, po których do oceny depresji stosowano skalę EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale), która składa się z 10 pytań oceniających prawdopodobieństwo PPD [37]. Wyniki tego badania jasno pokazywały, że u kobiet z grupy badanej objawy depresji znacząco się poprawiły w stosunku do grupy kontrolnej. Dodatkowym plusem tego typu terapii jest ogólna poprawa zdrowia u pacjentek, co również ma wpływ na samopoczucie i funkcjonowanie pacjentów.

5. BREKSANOLON

Breksanolon to lek zawierający allopregnanolon (naturalnie występujący w organizmie neurosteroid wytwarzany z progesteronu [38]), należący do modulatorów receptorów GABA-A. W 2019 roku FDA zatwierdziło Zulresso (breksanolon, BRX) jako pierwszy lek stworzony specjalnie do leczenia PPD. Lek ten przeznaczony jest obecnie tylko dla kobiet [39]. Dokładny mechanizm działania leku nie jest w pełni poznany. Uchwytem działania breksanolonu jest między innymi jego wpływ na układ GABA-ergiczny. Allopregnanolon wykazuje dodatnie działanie allosteryczne na receptor GABA-A. Mechanizm działania leku opiera się na aktywacji receptora GABA-A, co powoduje działanie przeciwlękowe, uspokajające i przeciwdepresyjne [38]. Allopregnanolon powoduje działanie odwrotne do zmian predysponujących do rozwoju depresji jakie zachodzą w układzie GABA-ergicznym [18, 19]. Stężenie allopregnanolonu wzrasta w trakcie ciąży, podczas porodu przy wystąpieniu różnych czynników stresogennych np. cesarskiego cięcia może dojść do dramatycznego spadku jego stężenia [40]. Zastosowanie dawki breksanolonu zawierającego allopregnanolon pomaga zniwelować nagłą zmianę stężeń tego hormonu, co w pewnym stopniu wyrównuje zachwianą równowagę hormonalną organizmu. Breksanolon ulega metabolizmowi w nerkach [41]. Metabolity usuwane są z kałem i moczem. Ze względu na udział nerek w wydalaniu breksanolonu nie zaleca się stosowania tego leku u osób ze schyłkową niewydolnością nerek z eGFR <15 ml/minutę/1,73m² (potencjalna akumulacja rozpuszczalnika, jaką jest sól sodowa eteru sulfobutyłowego) [41]. Obecnie nie stwierdza obciążeń dla innych układów związanych z użyciem breksanolonu, wymaga to jednak dalszych obserwacji w celu wyłapania innych możliwych komplikacji. Breksanolon jest lekiem skierowanym konkretnie na leczenie depresji poporodowej. Pozwala to więc, na precyzyjne skupienie się na leczeniu tego zaburzenia, czego efektem są pozytywne efekty terapii u pacjentek z ciężkim i średnim PPD. Zaletą omawianego leku jest też stosunkowo szybkie osiągnięcie efektów terapeutycznych w porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych [42]. Niepokój może budzić konieczność podawania leku w warunkach szpitalnych przez personel medyczny, gdyż pacjentki muszą przebywać w placówce medycznej ponad 60h. Istotnym czynnikiem jest też dostępność do placówek z odpowiednio wykwalifikowanym personelem, co stanowi utrudnienie w zaoferowaniu tego leczenia większości osób cierpiących na PPD. Dużą wadą jest też wysoki koszt terapii, estymowany na 34 000 dolarów, wyłączając koszty hospitalizacji, monitorowania badania i transportu do placówki [43]. Istnieje

nadzieja, że wraz z zakończeniem ochrony patentowej i wprowadzeniem na rynek leków generycznych, koszty terapii ulegną istotnemu zmniejszeniu.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Breksanolon jak każdy lek, niesie za sobą ryzyko wystąpienia pewnych działań niepożądanych, z których nie wszystkie są możliwe do przewidzenia. Po podaniu breksanolonu zaobserwowano sedację, dyskomfort, ból i rumień w miejscu wkłucia, wysypkę, zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego, zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy oraz ból w okolicy ustno-gardłowej oraz tachykardię zatokową [42, 44]. Brexanolon może powodować nadmierną sedację i nagłą utratę przytomności, która w nieodpowiednich warunkach może prowadzić do katastrofalnych skutków (upadek skutkujący poważnym urazem). Z tego powodu breksanolon powinien być podawany tylko w warunkach szpitalnych gdzie istnieje ciągła możliwość monitoringu pacjentki za pomocą pulsoksymetrii i innej aparatury medycznej. Monitoring jest bezwzględnie konieczny w odstępie 2 godzinnym. Personel powinien zwracać szczególną uwagę na spadki wysycenia hemoglobiny tlenem i odpowiednio reagować, w pierwszej kolejności przerywając infuzję breksanolonu [45]. Breksanolon dostępny jest tylko w formie wlewu dożylnego prowadzonego w szpitalu, co generuje szereg problemów związanych z pobytem w takiej placówce (zakażenia szpitalne, reakcje niepożądane w miejscu wkłucia, znalezienie opieki dla nowonarodzonego dziecka). Kolejnym względnym przeciwwskazaniem jest ciąża pacjentki. Niewielkie ilości breksanolonu (1-2%) przedostają się do mleka, ale nie ma danych wskazujących na negatywny wpływ na karmione dzieci [41]. Jest to jednak aspekt wymagający dalszych badań i obserwacji dotychczasowych doniesień. Sumarycznie breksanolon jest dobrze tolerowanym lekiem. Ze względu na jego stosunkowo niedawne wdrożenie na rynek, wymaga on ciągłej i dokładnej obserwacji pod kątem ewentualnego wystąpienia nowych działań niepożądanych.

7. EFEKTY TERAPII I JEJ BEZPIECZEŃSTWO

W badaniu Kanés i in. przeprowadzonym na pacjentach z ciężką PPD zastosowano skalę HAM-D (skala oceny depresji Hamiltona) [44], służącą do oceny depresji [46]. W skali tej ocenia się nastrój depresyjny, poczucie winy, somatyczne objawy lęku, ryzyko popełnienia samobójstwa, zaburzenia snu, wpływ na pracę i obowiązki, zaburzenia seksualne, spowolnienie psychiczne,

utrata wagi, pobudzenie, niepokój psychiczny i samoświadomość choroby. Wynik 0-7 punktów jest uznawany za normę, a wynik powyżej 20 pkt. oznacza co najmniej umiarkowaną depresję. Pacjentki z wynikiem ≥ 20 pkt. dostawały breksanolon w dawkach odzwierciedlających stężenie allopregnanolonu w 3 trymestrze ciąży. Żadna z pacjentek nie rozwinęła ciężkich działań niepożądanych. Zaobserwowano jedynie sedację, dyskomfort, ból i rumień w miejscu wkłucia, wysypkę, zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego, zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy oraz ból w okolicy ustno-gardłowej. Wyniki w skali HAM-D wskazywały na redukcję objawów PPD u wszystkich 14 badanych, osiągając spadek do ≤ 7 punktów. W innym badaniu Kanes i in. będącym podwójnie ślepą, randomizowaną próbą podawano BRX lub placebo pacjentkom z HAM-D ≥ 26 . Po 60h infuzji odnotowano spadek całkowitej punktacji HAM-D o 21 punktów u pacjentek, gdzie zastosowano BRX, w porównaniu do spadku o 8 punktów w próbie kontrolnej. W tym badaniu również nie wykazano ciężkich działań niepożądanych. Oprócz senności i zawrotów głowy, dwie pacjentki miały tachykardię zatokową. Badanie to wykazało, że breksanolon jest lekiem bezpiecznym, dobrze tolerowanym i powodującym znaczną, kliniczną poprawę w ciężkim PPD w stosunku do placebo [42].

8. DYSKUSJA

Breksanolon to lek osiągający dobre efekty terapeutyczne, jednak nie jest pozbawiony wad. Dostępny jest w ograniczonej ilości wyspecjalizowanych placówek i cena takiego leczenia jest nieporównywalnie wyższa od ceny innych metod terapii. Jest to lek działający szybko, a jego stosowanie trwa tylko trzy dni, jednak podanie leku musi odbywać się w warunkach szpitalnych, co generuje szereg problemów związanych z pobytem pacjentki w placówce medycznej. Inne metody leczenia takie jak farmakoterapia doustna, psychoterapia, ćwiczenia fizyczne z powodzeniem mogą być stosowane w trybie ambulatoryjnym lub w domu pacjentki, co jest wygodniejsze. Działania niepożądane breksanolonu występują rzadko i są łagodne, jednak może dochodzić do utraty świadomości, co bez odpowiedniego przygotowania może mieć poważne konsekwencje. Inne metody leczenia depresji poporodowej nie powodowały, aż tak poważnej sytuacji. Stosowane dotychczas metody farmakologiczne wykazywały skuteczność w leczeniu depresji poporodowej, jednak wykazywały wiele wad w porównaniu z breksanolonem. SSRI wykazują działanie dopiero po paru tygodniach leczenia i muszą być przyjmowane regularnie, przez co

najmniej parę miesięcy, co może być uciążliwe dla pacjentek i zniechęcać je do terapii. SSRI są jednak szerzej dostępne w porównaniu do breksanolonu. Natomiast podczas zastosowania breksanolonu nie ma możliwości pominięcia dawki, gdyż cały proces podania jest ściśle kontrolowany. Psychoterapia, która według Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego znajduje się, na pierwszym miejscu w leczeniu łagodnych i umiarkowanych PPD i powinna towarzyszyć leczeniu farmakologicznemu w ciężkich przypadkach, może zawsze stanowić uzupełnienie innego postępowania terapeutycznego ze względu na jej znikomą interakcję w działanie innych metod terapeutycznych. Stosowanie jej w skojarzeniu z breksanolonem, mogłoby okazać się skuteczniejsze niż monoterapia każdego z nich. Efekty terapeutyczne ćwiczeń i aktywności fizycznej są porównywalne do innych metod leczenia antydepresyjnego, dlatego połączenie ich z lekami, takimi jak breksanolon, czy psychoterapią mogłoby przynieść bardziej satysfakcjonujące efekty. Wysiłek fizyczny mógłby też być tanią i praktycznie pozbawioną działań niepożądanych metodą podtrzymującą antydepresyjny efekt wcześniejszych działań, przez co ryzyko nawrotu choroby mogłoby spadać. Nie mniej jednak ćwiczenia fizyczne i psychoterapia wymagają od pacjenta znacznie większego poziomu zaangażowania w proces terapeutyczny, niż podawanie poszczególnych leków. Jak widać każde podejście terapeutyczne ma zarówno swoje zalety jak i wady. Analizując temat leczenia depresji poporodowej można dojść do przekonania, że najefektywniejszą możliwością terapii byłoby połączenie ze sobą różnych metod. Wymaga to opracowania konsensusu, co do dokładnego postępowania, kolejności włączania poszczególnych metod oraz ustalenia konkretnych kryteriów łączenia ze sobą danych metod.

9. WNIOSKI

BRX jest nadzieją dla osób z ciężkim lub umiarkowanym PPD, które mają dostęp do wyspecjalizowanych szpitali i nie wykazały poprawy po leczeniu inhibitorami wychwytu serotoniny, czy psychoterapią. BRX jest nowym lekiem, który wymaga większej liczby badań, aby stwierdzić długofalowe efekty terapii, jednak wstępne badania pozwalają stwierdzić, że jest on bardzo efektywny i względnie bezpieczny, przez co wiązane są z nim duże nadzieje, na rozwiązanie problemu jakim jest PPD.

REFERENCJE

- [1] Mughal S, Azhar Y, Siddiqui W. Postpartum Depression. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 7, 2022.
- [2] Davé S, Petersen I, Sherr L, Nazareth I. Incidence of Maternal and Paternal Depression in Primary Care. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2010;164(11). doi:10.1001/archpediatrics.2010.184
- [3] Friedman SH, Resnick PJ. Postpartum Depression: An Update. *Women's Health*. 2009;5(3):287-295. doi:10.2217/whe.09.3
- [4] Friedman SH, Horwitz SM, Resnick PJ. Child Murder by Mothers: A Critical Analysis of the Current State of Knowledge and a Research Agenda. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(9):1578-1587. doi:10.1176/appi.ajp.162.9.1578
- [5] Friedman SH, Friedman JB. Parents Who Kill Their Children. *Pediatr Rev*. 2010;31(2):e10-e16. doi:10.1542/pir.31-2-e10
- [6] Stowe ZN, Nemeroff CB. Women at risk for postpartum-onset major depression. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):639-645. doi:10.1016/0002-9378(95)90296-1
- [7] Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: A longitudinal study. *Behavioral Neuroscience*. 2012;126(1):73-85. doi:10.1037/a0025540
- [8] Hendrick V, Altshuler LL, Suri R. Hormonal Changes in the Postpartum and Implications for Postpartum Depression. *Psychosomatics*. 1998;39(2):93-101. doi:10.1016/s0033-3182(98)71355-6
- [9] LEAROYD DL, FUNG HY, MCGREGOR AM. Postpartum Thyroid Dysfunction. *Thyroid*. 1992;2(1):73-80. doi:10.1089/thy.1992.2.73
- [10] Upadhyaya L, Agrawal J, Dubey G, Udupa K. Biogenic amines and thyrotoxicosis. *Acta Endocrinol*. 1992;126(4):315-318. doi:10.1530/acta.0.1260315
- [11] Brummelte S, Galea LA. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav*. 2016;77:153-166. doi:10.1016/j.yhbeh.2015.08.008

- [12] Luine VN, Khylichevskaya RI, McEwen BS. Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and choline acetylase in rat brain. *Brain Research*. 1975;86(2):293-306. doi:10.1016/0006-8993(75)90704-0
- [13] O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Varner MW. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: Psychological, environmental, and hormonal variables. *J Abnorm Psychol*. 1991;100(1):63-73. doi:10.1037/0021-843x.100.1.63
- [14] Klumpers, U.M.H., Veltman, D.J., Drent, M.L. *et al.* Reduced parahippocampal and lateral temporal GABAA-[11C]flumazenil binding in major depression: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37, 565–574 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1292-9>
- [15] Sanacora, G., Mason, G.F., Rothman, D.L., Behar, K.L., Hyder, F., Petroff, O.A., Berman, R.M., Charney, D.S., Krystal, J.H., 1999. Reduced cortical GABA levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 1043e1047
- [16] Sanacora, G., Mason, G.F., Krystal, J.H., 2000. Impairment of GABAergic transmission in depression: new insights from new imaging studies. *Crit. Rev. Neurobiol.* 14, 23e45.
- [17] Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Meta-analysis of central and peripheral γ -aminobutyric acid levels in patients with unipolar and bipolar depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2018;43(1):58-66. doi:10.1503/jpn.160228
- [18] Luisi S, Petraglia F, Benedetto C i in. Serum Allopregnanolone Levels in Pregnant Women: Changes during Pregnancy, at Delivery, and in Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(7):2429-2433. doi:10.1210/jcem.85.7.6675
- [19] Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Progress in Neurobiology*. 2014;113:79-87. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.09.003
- [20] Fava M, Fava GA, Kellner R i in. Psychosomatic Aspects of Hyperprolactinemia. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 1983;40(1-4):257-262. doi:10.1159/000287773

- [21] Seyfried LS, Marcus SM. Postpartum mood disorders. *International Review of Psychiatry*. 2003;15(3):231-242. doi:10.1080/0954026031000136857
- [22] Czarnocka J, Slade P. Prevalence and predictors of post-traumatic stress symptoms following childbirth. *British Journal of Clinical Psychology*. 2000;39(1):35-51. doi:10.1348/014466500163095
- [23] OLDE E, VANDERHART O, KLEBER R, VANSON M. Post-traumatic stress following childbirth: A review. *Clinical Psychology Review*. 2006;26(1):1-16. doi:10.1016/j.cpr.2005.07.002
- [24] Smorti, M., Ponti, L., & Pancetti, F. (2019). A Comprehensive Analysis of Post-partum Depression Risk Factors: The Role of Socio-Demographic, Individual, Relational, and Delivery Characteristics. *Frontiers in Public Health*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00295>
- [25] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Wyd. 5. American Psychiatric Association; 2013.
- [26] Samochowicz, J., Rybakowski, J., Galecki, P., Szulc, A., Rymaszewska, J., Cubiła, W., & Dudek, D. (2019). Recommendations of the Polish Psychiatric Association for treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part I: Treatment of depression. *Psychiatria Polska*, 53(2), 245–262. <https://doi.org/10.12740/pp/103385>
- [27] Thomson M, Sharma V. Therapeutics of postpartum depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016;17(5):495-507. doi:10.1080/14737175.2017.1265888
- [28] De Crescenzo F, Perelli F, Armando M, Vicari S. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): A systematic review of randomized clinical trials. *Journal of Affective Disorders*. 2014;152-154:39-44. doi:10.1016/j.jad.2013.09.019
- [29] Sichel DA, Cohen LS, Robertson LM, Ruttenberg A, Rosenbaum JF. Prophylactic estrogen in recurrent postpartum affective disorder. *Biol Psychiatry*. 1995;38(12):814-818. doi:10.1016/0006-3223(95)00063-1

- [30] Boath E, Bradley E, Henshaw C. Women's views of antidepressants in the treatment of postnatal depression. *J Psychosom Obstet Amp Gynecol.* 2004;25(3-4):221-233. doi:10.1080/01674820400017889
- [31] Stephens, S., Ford, E., Paudyal, P., & Smith, H. (2016). Effectiveness of Psychological Interventions for Postnatal Depression in Primary Care: A Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*, 14(5), 463–472. <https://doi.org/10.1370/afm.1967>
- [32] Hou Y, Hu P, Zhang Y i in. Cognitive behavioral therapy in combination with systemic family therapy improves mild to moderate postpartum depression. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2014;36(1):47-52. doi:10.1590/1516-4446-2013-1170
- [33] CHABROL,, H., TEISSEDE,, F., SAINT-JEAN,, M., TEISSEYRE,, N., ROGÉ, B., & MULLET, E. (2002). Prevention and treatment of post-partum depression: a controlled randomized study on women at risk. *Psychological Medicine*, 32(6), 1039–1047. <https://doi.org/10.1017/s0033291702006062>
- [34] O'Hara, M. W., Pearlstein, T., Stuart, S., Long, J. D., Mills, J. A., & Zlotnick, C. (2019). A placebo controlled treatment trial of sertraline and interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Journal of Affective Disorders*, 245, 524–532. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.361>
- [35] Dinas, P. C., Koutedakis, Y., & Flouris, A. D. (2010). Effects of exercise and physical activity on depression. *Irish Journal of Medical Science*, 180(2), 319–325. <https://doi.org/10.1007/s11845-010-0633-9>
- [36] Armstrong, K., & Edwards, H. (2003). The effects of exercise and social support on mothers reporting depressive symptoms: A pilot randomized controlled trial. *International Journal of Mental Health Nursing*, 12(2), 130–138. <https://doi.org/10.1046/j.1440-0979.2003.00229.x>
- [37] Cox, J. L., Holden, J. M., & Sagovsky, R. (1987). Detection of Postnatal Depression. *British Journal of Psychiatry*, 150(6), 782–786. <https://doi.org/10.1192/bjp.150.6.782>
- [38] Reddy DS. Neurosteroids. In: Sex Differences in the Human Brain, their Underpinnings and Implications. Elsevier; 2010:113-137. doi:10.1016/b978-0-444-53630-3.00008-7

- [39] FDA approves first treatment for post-partum depression. *Case Medical Research*. 2019. doi:10.31525/fda2-ucm633919.htm
- [40] Luisi S, Petraglia F, Benedetto C, et al. Serum Allopregnanolone Levels in Pregnant Women: Changes during Pregnancy, at Delivery, and in Hypertensive Patients. *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 2000;85(7):2429-2433. doi:10.1210/jcem.85.7.6675
- [41] Sage Therapeutics. Cambridge, MA: 2019. ZULRESSO™ (Brexanolone) Prescribing information. March.
- [42] Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H i in. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10093):480-489. doi:10.1016/s0140-6736(17)31264-3
- [43] Howard J. FDA approves first postpartum depression drug. <https://www.cnn.com/2019/03/19/health/postpartum-depression-drug-fda-bn/index.html> Available at: Accessed August 24, 2019.
- [44] Kanes SJ, Colquhoun H, Doherty J i in. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2017;32(2):e2576. doi:10.1002/hup.2576
- [45] Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenbergr R, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10152):1058-1070. doi:10.1016/s0140-6736(18)31551-4
- [46] Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56

ICODEC - POTENCJALNY PRZEŁOM W INSULINOTERAPII

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

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii 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: Cukrzyca stanowi rosnący problem dla światowego zdrowia publicznego. W 2021 roku liczba dorosłych chorych na cukrzycę osiągnęła 537 milionów. Pomimo intensywnego rozwoju farmakoterapii cukrzyca insulino-terapia wciąż pozostaje koniecznością dla wielu grup pacjentów. Przez ponad wiek od pierwszego zastosowania insuliny, powstało wiele jej analogów o różnych właściwościach. W odpowiedzi na problem obniżonego komfortu życia u pacjentów stosujących insulinoterapię, pomijania lub zapomnienia o codziennych zastrzykach, powstał Icodec. Jest to preparat insuliny bazalnej nadający się do stosowania raz w tygodniu, dzięki wzmożonemu wiązaniu cząsteczek z albuminami surowicy i obniżeniu powinowactwa do receptorów insulinowych. Przeszedł on pomyślnie trzy fazy badań klinicznych, w których potwierdzono jego wpływ na obniżenie poziomu HbA1c bez zwiększonego ryzyka epizodów hipoglikemii wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. W fazie trzeciej, szeroko omówionej w rozdziale, wyodrębniono sześć badań klinicznych celem zobrazowania różnych potencjalnych schematów leczenia z użyciem Icodecu. Produkt czeka obecnie na zatwierdzenie przez FDA. Celem rozdziału jest omówienie budowy, mechanizmu działania, badań klinicznych ich wyników dla insuliny cotygodniowej Icodec.

Słowa kluczowe: insulina, cukrzyca, diabetologia, icodec, insulinoterapia

Abstract: Diabetes mellitus is a growing problem for global public health. In 2021 the number of adult diabetics has reached 537 million. Despite intense development of pharmacotherapy, insulin is still inevitable for many groups of diabetic patients. Since first clinical administration of insulin, over a century ago, plenty of its analogues with different qualities have been introduced. Icodec has been developed as an answer to the problem of a decrease in the comfort of life caused by daily injections as well as omitting or forgetting about them. It is a basal insulin that can be used once a week thanks to enhanced albumin binding and reduced insulin receptors affinity. Icodec successfully passed all 3 clinical trial phases in which its HbA1c reducing properties were confirmed without an increased risk of hypoglycemic episodes among type 2 diabetics. In the phase 3, which is widely analysed within this article, six clinical studies

were conducted to inspect different potential treatment regimens using Icodec. The product is currently waiting for FDA's approval. The aim of this chapter is to discuss the structure, mechanism of action, clinical trials and their results for once-weekly insulin Icodec.

Keywords: insulin, diabetes, diabetology, icodec, insulin therapy

1. WSTĘP

Egzogennie podawana insulina jest lekiem, który ponad 101 lat temu zrewolucjonizował leczenie pacjentów dotkniętych cukrzycą [1,2,3,4]. Z choroby o ostrym przebiegu, kończącej się zgonem w krótkim czasie od rozpoznania, cukrzyca stała się chorobą przewlekłą, o znacznie wydłużonym, przy odpowiedniej kontroli glikemii, przewidywanym czasie przeżycia [1,2,5]. Wskutek zwiększonej przeżywalności pacjentów, pojawił się natomiast problem odległych powikłań mikro- i makronaczyniowych powstających w wyniku przewlekłej hiperglikemii [5]. Poza wymienionym tradycyjnym podziałem przewlekłych powikłań, cukrzyca, w sposób pośredni lub bezpośredni, wpływa również niekorzystnie na funkcjonowanie wątroby, układu mięśniowo-szkieletowego, układu pokarmowego czy funkcji poznawczych [6]. Zwiększa również ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory [6].

Na przeciągu lat, dzięki pracy badaczy i postępowi bioinżynierii, zmieniła się nie tylko metoda uzyskiwania hormonu, ale i sama struktura chemiczna terapeutycznej insuliny przeszła wiele modyfikacji, w wyniku których powstały jej analogi o właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pozwalających lepiej naśladować działanie insuliny endogennej [5]. Do tej pory, na rynku farmaceutycznym pojawiła się również znaczna liczba nowych, przeważnie doustnych, leków przeciwcukrzycowych, które u wielu pacjentów mogą uzupełniać lub w pełni zastępować insulinoterapię [3]. Istnieje jednak spora grupa cukrzyków, u których stosowanie insuliny pozostaje niezbędne [7]. Zaliczają się do niej wszyscy chorzy na cukrzycę typu 1 a także chorzy z cukrzycą typu 2, kiedy leki doustne okażą się nieskuteczne lub gdy przy nowo rozpoznanej cukrzycy glikemia wynosi ≥ 300 mg/dl przy klinicznych objawach hiperglikemii a także podczas ciąży i w wypadku uzasadnionego życzenia pacjenta [7]. Istnieją również wskazania do czasowej insulinoterapii u pacjentów z DM2 takie jak: zabieg chirurgiczny, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, angioplastyka wieńcowa, dekompensacja spowodowana przemijającymi przyczynami (urazem, infekcją) i inne ostre schorzenia wymagające

hospitalizacji na OIT [7]. Choć insulinoterapia zapobiega powikłaniom przewlekłej hiperglikemii przez co przedłuża życie i poprawia jego komfort, codzienne zastrzyki potrafią być uciążliwe dla pacjenta i osób sprawujących nad nim opiekę [8,9,10,11].

Poszukiwanie nowych, skutecznych form leczenia i ulepszenia dotychczas używanych jest odpowiedzią na rosnącą skalę problemu jaki dla światowego zdrowia publicznego stanowi cukrzyca, jej powikłania i związane z nimi dramatycznie rosnące koszty dla systemów opieki zdrowotnej [12]. Liczba osób dotkniętych tą chorobą w latach 1980-2014 wzrosła niemal czterokrotnie z 180 mln w roku 1980 do 422 milionów w 2014 [13,14]. Wzrost ten przypisuje się zarówno faktycznemu wzrostowi rozpowszechnienia cukrzycy, zwiększeniu liczby światowej ludności i starzeniu się populacji, a także połączeniu obydwu tych czynników [13]. IDF (International Diabetes Federation) podaje, że w 2021 roku liczba dorosłych chorych na cukrzycę osiągnęła 537 milionów, a choroba ta stanowiła przyczynę 6.7 milionów zgonów [15]. Amerykańskie CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) podaje cukrzycę jako ósmą z kolei przyczynę niepełnosprawności w roku 2023 [16]. W Polsce na cukrzycę choruje ok. 3 milionów mieszkańców [17].

Pomimo intensywnego rozwoju farmakoterapii cukrzycy, kontrola glikemii u wielu pacjentów wciąż pozostaje niewystarczająca [18,19]. Część pacjentów nie stosuje się regularnie do zaleceń, pomija co poniektóre zastrzyki celowo lub o nich zapomina [19,20,21]. Jako główne powody niekonsekwentnego stosowania się do schematów insulinoterapii badania ankietowe podają: ból, wstyd związany z czynnością podania leku w formie zastrzyku, strach przed hipoglikemią, złożoność schematu leczenia, lęk przed przyrostem masy ciała, długi czas potrzebny do przygotowania i wykonania zastrzyku, przekonanie iż stosowanie insuliny przeszkadza w wykonywaniu codziennych zajęć, zapominanie, gorsze samopoczucie tuż po podaniu leku, choroby współistniejące utrudniające wykonanie tej czynności, koszty leczenia [21,22,23].

Istnieje więc potrzeba powstania preparatów będących w stanie poprawić komfort życia osób leczonych insuliną, ułatwić im przestrzeganie schematu leczenia a co za tym idzie kontrolę glikemii. Od lat podejmowane są próby stworzenia analogów insuliny umożliwiających stosowanie w formie doustnej [24,25,26]. Charakteryzuje je jednak, na chwilę obecną, za niska biodostępność [25,26]. Wyłącznie na amerykańskim rynku dostępny jest szybko działający preparat wziewny firmy Afrezza™ powoduje on jednak u pacjenta kaszel, podrażnienie śluzówki gardła, spadek FEV1 i jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami płuc i u palaczy [27,28].

Jednym z rozwiązań, wydającym się mieć w tej chwili największe szanse na spowodowanie rewolucji w insulinoterapii jest insulina stosowana raz na tydzień [25]. Poprzez wydłużenie czasu działania hormonu liczba zastrzyków insuliny bazowej z 365 zmniejszyłaby się do 52.[29]. W październiku 2022 roku analog bazowej insuliny cotygodniowej Icodec firmy NovoNordisk, zakończył III fazę badań klinicznych i czeka obecnie na zatwierdzenie przez FDA [30].

2. MODYFIKACJE W STRUKTURZE INSULINY I MECHANIZM DZIAŁANIA PREPARATU ICODEC

Po iniekcji podskórnej, cząsteczki insuliny ulegają asocjacji formując dimery a następnie heksamery [31,32]. Aby przeniknąć do naczyń włosowatych, pojedyncze cząsteczki muszą oddysocjować [31,32]. Aby opóźnić lub przyspieszyć ten proces stosuje się trzy główne techniki: 1) zmiany w sekwencji aminokwasów cząsteczki insuliny, 2) dodanie komponentu kwasów tłuszczowych promujących formowanie złożeń multiheksamerów insuliny oraz wpływających na łączenie cząsteczek hormonu z albuminami we krwiobiegu, 3) dodanie substancji wpływających na współczynnik absorpcji insuliny (na przykład protaminy przy tworzeniu insuliny izofanowej) [31,32].

Icodec jest acylovanym analogiem insuliny [18,29,33]. Uzyskano go przez zmodyfikowanie eksperymentalnej wersji bazowej insuliny doustnej OI338 [18,33,34]. Ugrupowanie acylowe osiemnastowęglowego kwasu tłuszczowego w insulinie OI338 zastąpiono ugrupowaniem acylowym tworzonym przez dwudziestowęglowy kwas 1,20-eikozanediowy. Zastosowanie kwasu tłuszczowego o większej ilości atomów węgla podwoiło okres półtrwania w badaniu przeprowadzonym na szczurach [33]. Dokonano również dodatkowej modyfikacji w sekwencji aminokwasowej, co dało ostatecznie 3 substytucje, jedną w łańcuchu A i dwie w łańcuchu B insuliny (A14Glu, B16His, B25His) [18,34]. Zmiany w sekwencji aminokwasów zwiększają stabilność Icodecu, jego rozpuszczalność i zmniejszają degradację enzymatyczną [18,34]. Ponadto, obniżają jego powinowactwo do receptorów insulinowych (IR) co prowadzi do zmniejszenia klirensu za pośrednictwem tego receptora, a zarazem przyczynia się do wydłużenia okresu półtrwania [18,34].

Dzięki wymienionym modyfikacjom uzyskano ultradługi profil farmakokinetyczny Icodecu [33]. Po wchłonięciu do krążenia wiąże się on silnie, lecz odwracalnie z albuminami surowicy tworząc nieaktywny magazyn insuliny,

z którego jest ona stale, równomiernie uwalniana by łączyć się z receptorami w tkankach docelowych [18,33,34].

Icodec posiada takie same właściwości biologiczne co naturalna insulina ludzka i nie wykazuje zwiększonego powinowactwa do receptora IGF-1 czy mitogenności [34].

3. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Faza 1 i 2

Badanie 1 fazy wykazało, że okres półtrwania insuliny Icodec wynosi 196 godzin, a jej stan stacjonarny w organizmie zostaje osiągnięty po 3 lub 4 cotygodniowych wstrzyknięciach [35,36].

Badania 2 fazy wykazało podobny poziom redukcji HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych oraz porównywalnie rzadkie epizody hipoglikemii w przypadku leczenia insuliną Icodec oraz insuliną glargine U100 [35,36].

3.2. Faza 3

Badanie fazy 3a objęło ponad 4000 dorosłych z cukrzycą typu 1 lub typu 2 [30,36]. Aby jak najlepiej zobrazować każdy możliwy scenariusz leczenia diabetologicznego, zostało ono podzielone na 6 indywidualnych badań (ONWARDS 1-6) prowadzonych w ośrodkach zlokalizowanych w 36 krajach [36]. Polskie ośrodki brały udział w badaniach ONWARDS 1 i 2 [36]. Podstawowym celem było przeanalizowanie różnicy pomiędzy wartością początkową HbA1c, a wartością ocenioną w 26. tygodniu (w przypadku ONWARDS 2, 3, 4 i 6) lub 52. tygodniu (ONWARDS 1 i 5) w grupie pacjentów stosujących insulinę Icodec a chorymi leczonymi insuliną bazalną (insuliną glargine U100 lub U300 lub insuliną degludec) [36]. Drugorzędowo skupiono się na ustaleniu częstości występowania istotnych epizodów hipoglikemii we wszystkich grupach [36].

3.2.1. ONWARDS 6

Badanie ONWARDS 6 jako jedyne objęło pacjentów z cukrzycą typu 1 [30,36]. Porównano w nim leczenie za pomocą insuliny Icodec z stosowaniem insuliny degludec, obie terapie dodatkowo łączyło z insuliną

doposiłkową [30]. Wyniki fazy głównej ogłoszono 3 czerwca 2022 roku, następnie rozpoczęto 26-tygodniową fazę przedłużoną [30].

3.2.2. ONWARDS 2 i 4

Do badania ONWARDS 2 i 4 zostały zakwalifikowane osoby z cukrzycą typu 2, leczone wcześniej za pomocą insuliny bazowej oraz dodatkowo w przypadku badania ONWARDS 4 z wykorzystaniem insuliny w formie bolusów (insulinoterapia basal-bolus). W obydwu badaniach oceniono skutki zmiany insuliny bazowej (insuliny glargine U100 w przypadku badania ONWARDS 2 oraz insuliny degudec w badaniu ONWARDS 4) stosowanej raz dziennie na Icodec przyjmowany raz w tygodniu przez 26 tygodni [30,36]. W przypadku pacjentów badania ONWARD 4 stosowano dodatkowo bolusy insuliny aspart od dwóch do czterech razy dziennie [36]. Wyniki badania ONWARDS 2 zostały upublicznione 29 lipca 2022 roku, a ONWARDS 4 29 lipca 2022 [30].

3.2.3. ONWARDS 1, 3, 5

Badanie ONWARDS 1, 3 i 5 objęło osoby z cukrzycą typu 2, które nie otrzymywały wcześniej insuliny, a kontrola ich glikemii za pomocą leków nieinsulinowych była niewystarczająca [30,36].

Badanie ONWARDS 1 trwało 78 tygodni (najdłużej w porównaniu z pozostałymi), z czego ostatnie 26 tygodni obejmowała faza przedłużenia [30]. Porównywało ono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania raz w tygodniu insuliny Icodec i insuliny glargine U100 podawanej raz dziennie w skojarzeniu z nieinsulinowym lekiem przeciwcukrzycowym [30,36]. Wyniki fazy głównej ogłoszono 3 czerwca 2022 [30].

W badaniu ONWARDS 3 trwającym 26 tygodni skuteczność i bezpieczeństwo insuliny Icodec porównano z insuliną degludec, a wyniki podano 29 lipca 2022 roku [30].

W badaniu ONWARDS 5 porównano stosowanie insuliny Icodec z insuliną bazową (insuliną degludec i insuliną glargine U100/U300), przy jednoczesnym zastosowaniu aplikacji dostarczającej zalecenia dotyczące dawkowania insuliny [30,36,37]. Brało w nim udział najwięcej pacjentów spośród wszystkich 6 części badania 3 fazy (1085 osób) [30]. Badanie trwało 52 tygodnie, a rezultaty ogłoszono 3 października 2022 roku, tym samym kończąc sześcioczęściowe badanie III fazy [30,37].

3.2.4. Wyniki badań klinicznych ONWARDS

Badanie ONWARDS 2 wykazało, że insulina Icodec obniżyła poziom HbA1c <7,0% bez wystąpienia ciężkiej lub klinicznie istotnej hipoglikemii lepiej niż insulina degludec, uzyskując w ten sposób większe zadowolenie pacjentów [38]. W badaniu ONWARDS 5 u pacjentów stosujących insulinę Icodec zaobserwowano większe zmniejszenie HbA1c w porównaniu do pacjentów poddanych terapii insuliną bazową degludec lub glargine U100/U300. W pozostałych badaniach klinicznych ONWARDS 1-6 insulina Icodec również osiągnęła istotne wyniki [30,37]. W przypadku badania ONWARDS 6 wykazano jednak znacznie wyższy odsetek przypadków hipoglikemii u pacjentów stosujących insulinę Icodec w porównaniu z chorymi przyjmującymi insulinę degludec [35].

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Głównym założeniem skutecznej kontroli cukrzycy jest osiągnięcie optymalnej kontroli glukozy, ograniczenie ryzyka powikłań hiperglikemii oraz uniknięcie epizodów jatrogennej hipoglikemii [29]. Nie należy przy tym zapominać o komforcie życia pacjenta, do którego poprawy dąży się przy tworzeniu nowych analogów insuliny i schematów insulinoterapii. Od wygody i łatwości schematu leczenia nierzadko zależy przestrzeganie przez pacjenta zaleceń terapeutycznych i regularne wykonywanie zastrzyków. Warto podkreślić, iż Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę na rok 2022 rekomenduje zmniejszenie złożoności i obciążeń związanych z insulinoterapią w pewnych grupach pacjentów z cukrzycą typu 2, m.in. z u chorych z zaburzeniami poznawczymi, nieprzestrzegających zaleceń lekarskich, o krótkim oczekiwany czasie przeżycia i z negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia [7]. Proponowane jest zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki, poprzez łączenie z lekami przeciwhiperglikemicznymi lub liberalizacja celu glikemicznego [7]. Cel ten można by również osiągnąć poprzez stosowanie insuliny bazalnej o wydłużonym czasie działania analogicznie do agonistów receptora GLP-1 stosowanych raz w tygodniu, które cieszą się coraz większą popularnością na rynku farmaceutycznym [26]. Nową nadzieją w insulinoterapii zdaje się więc być insulina Icodec firmy NovoNordisk, która ma szansę wejść wkrótce na rynek. Dzięki modyfikacji sekwencji aminokwasów w łańcuchach A i B insuliny oraz dodaniu grupy acylowej

tworzonej przez dwudziestowęglowy kwas 1,20-eikozanediowy, nadaje się ona do stosowania raz w tygodniu [16]. Zmniejsza to liczbę wstrzyknięć insuliny o ponad 85% (52 zamiast 365 wstrzyknięć w ciągu roku) [35]. Badania opinii pacjentów wykazują, iż większość cukrzyków byłoby zainteresowanych opcją insuliny bazalnej, którą mogliby stosować raz w tygodniu [29]. Badania potwierdzają, że stosowanie agonistów receptora GLP-1 podawanych raz w tygodniu, poprawia komfort życia, kontrolę, trzymanie się zaleceń i satysfakcję z leczenia [35].

Przeprowadzone do tej pory badania kliniczne 1, 2 oraz 3 fazy potwierdzają skuteczność insuliny Icodec w kontroli glikemii bez zwiększonego ryzyka epizodów hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 [30,37, 38]. Należy jednak zaznaczyć częstsze występowanie hipoglikemii po zastosowaniu insuliny Icodec wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 [35].

Zdaniem autorów, wielu pacjentów pozytywnie skorzystałoby z przestawienia na cotygodniową insulinę bazalną, w tym w szczególności pacjenci pediatryczni wykazujący lęki i unikający zastrzyków, osoby starsze i niepełnosprawne, wymagające opieki i pomocy z podażą leku czy też osoby aktywne zawodowo, dla których codzienne zastrzyki stanowią przeszkodę w wykonywaniu codziennych zajęć oraz źródło wstydu i dyskomfortu. Możliwość łączenia cotygodniowej insuliny Icodec z preparatami semaglutyny do stosowania raz w tygodniu wydaje się być interesującą koncepcją terapeutyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2 [35].

Insulina Icodec czeka obecnie na zatwierdzenie przez FDA [30, 37]. Przewiduje się, że może to nastąpić jeszcze w roku 2023 [37]. W pierwszej połowie 2023 firma NovoNordisk ma złożyć również wniosek o zatwierdzenie Icodecu w Unii Europejskiej i w Chinach [30].

Choć nie wiadomo jeszcze, kiedy insulina Icodec pojawi się na polskim rynku i czy zostanie objęta refundacją, stanowi pewną nadzieję na poprawę komfortu życia i kontroli glikemii u pacjentów, u których konieczna jest insulinoterapia w niedalekiej przyszłości.

REFERENCJE

- [1] Cieluch A, Magowska A, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Od wysp Langerhansa do analogów insuliny. Minęło już prawie 100 lat od odkrycia insuliny. *Diabetol Prakt.* 2019;5(5):287-291.

- [2] Cantley J, Eizirik D. 100 YEARS OF INSULIN: 100 years of insulin: progress, current perspectives and future challenges. *J Endocrinol.* 2021;252(3):E1-E3. Published 2021 Dec 14. doi:10.1530/JOE-21-0391
- [3] Liczner G, Sądel P, Błażyca A, Ochapska P, Wiciński M. Krótki przegląd wybranych doustnych leków przeciw cukrzycowych. *Gabinet Prywatny.* 2022;29(03): 15-19.
- [4] Nikbakht Nasrabadi A, Mardanian Dehkordi L, Khoshkesht S, Najafi F. Nieskuteczne leczenie cukrzycy — badanie jakościowe. *Diabetol Prakt.* 2021;7(2):150-155.
- [5] Retnakaran R, Zinman B. The ongoing evolution of basal insulin therapy over 100 years and its promise for the future. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24 Suppl 1:17-26. doi:10.1111/dom.14552
- [6] Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):537-547. doi:10.1016/S2213-8587(16)30010-9
- [7] Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/ctid>. Dostęp 13.03.2023
- [8] Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care.* 2010;33(2):240-245. doi:10.2337/dc09-1348
- [9] Cemeroglu AP, Can A, Davis AT, et al. Fear of needles in children with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injections and continuous subcutaneous insulin infusion. *Endocr Pract.* 2015;21(1):46-53. doi:10.4158/EP14252.OR
- [10] Mashitani T, Hayashino Y, Okamura S, et al. Diabetes treatment-related quality of life is associated with levels of self-care activities in insulin injection among Japanese patients with type 2 diabetes: Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 8). *Acta Diabetol.* 2015;52(4):639-647. doi:10.1007/s00592-015-0725-0

- [11] Göthesson J, Håkansson L, Olinder AL, et al. Children's and adolescent's narratives about pain and negative experiences in diabetes treatment. *J Spec Pediatr Nurs.* 2023;28(1):e12396. doi:10.1111/jspn.12396
- [12] American Diabetes Association; Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018; 41 (5): 917–928. doi: 10.2337/dci18-0007
- [13] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants [published correction appears in *Lancet.* 2017 Feb 4;389(10068):e2]. *Lancet.* 2016;387(10027):1513-1530. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8
- [14] WHO. Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Opublikowano 16.08.2022. Dostęp 13.03.2023.
- [15] IDF Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/> Dostęp 13.03.2023.
- [16] Leading Causes of Death. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>. Dostęp 13.03.2023.
- [17] Czajkowski K, Czupryniak L, Małecki M.T, Mastalerz-Migas A, Myśliwiec M, Zozulińska-Ziółkiewicz D et al. System ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania 2021. Dostępność w Polsce – stan obecny i konieczne kierunki zmian. <https://pzp.umw.edu.pl/upload/files/Zasady%20AMA%20-%20dla%20autor%C3%B3w.pdf>. Dostęp: 13.03.2023
- [18] Dobrzyński M, Czarnota J, Skubel T, Drozd M, Dudek I, Rybak N. Icodec insulin - revolution in diabetes type 2 insulin therapy. *J Educ Health Sport.* 2022; 12(8): 1136–1142. doi:10.12775/JEHS.2022.12.08.097
- [19] Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Factors associated with injection omission/non-adherence in the Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(12):1081-1087. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01636.x

- [20] Seo JY, Lee CG, Choi H, et al. Effect of once weekly dulaglutide for juvenile type 2 Diabetes mellitus and obesity in Korea: a Pilot Study [published online ahead of print, 2023 Feb 3]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;10.6065/apem.2244196.098. doi:10.6065/apem.2244196.098
- [21] Bermeo-Cabrera J, Almeda-Valdes P, Riofrios-Palacios J, Aguilar-Salinas CA, Mehta R. Insulin Adherence in Type 2 Diabetes in Mexico: Behaviors and Barriers. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3190849. Published 2018 Jul 15. doi:10.1155/2018/3190849
- [22] Ross SA, Tildesley HD, Ashkenas J. Barriers to effective insulin treatment: the persistence of poor glycemic control in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27 Suppl 3:13-20. doi:10.1185/03007995.2011.621416
- [23] Farsaei S, Radfar M, Heydari Z, Abbasi F, Qorbani M. Insulin adherence in patients with diabetes: risk factors for injection omission. *Prim Care Diabetes.* 2014;8(4):338-345. doi:10.1016/j.pcd.2014.03.001
- [24] El Maalouf IR, Capoccia K, Priefer R. Non-invasive ways of administering insulin. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(4):102478. doi:10.1016/j.dsx.2022.102478
- [25] Heise T. The future of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;175:108820. doi:10.1016/j.diabres.2021.108820
- [26] Home PD, Mehta R. Insulin therapy development beyond 100 years. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):695-707. doi:10.1016/S2213-8587(21)00182-0
- [27] Santos Cavaiola T, Edelman S. Inhaled insulin: a breath of fresh air? A review of inhaled insulin. *Clin Ther.* 2014;36(8):1275-1289. doi:10.1016/j.clinthera.2014.06.025
- [28] Ledet G, Graves RA, Bostanian LA, Mandal TK. A second-generation inhaled insulin for diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(14):1181-1187. doi:10.2146/ajhp140540
- [29] Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem.* 2021;64(13):8942-8950. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00257

- [30] Novo Nordisk. Once-weekly insulin icodec demonstrates superior reduction in HbA1c in combination with a dosing guide app versus once-daily basal insulin in people with type 2 diabetes in ONWARDS 5 phase 3a trial. <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=138024> Opublikowano 3.10.2022. Dostęp 13.03.2023.
- [31] Kuzdrański A. Insulina. <http://www.e-biotechnologia.pl/artykuly/insulina>. Opublikowano: 12.06.2011. Dostęp 13.03.2023.
- [32] Cheng R, Taleb N, Stainforth-Dubois M, Rabasa-Lhoret R. The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(5):E886-E890. doi:10.1152/ajpendo.00608.2020
- [33] Plum-Mörschel L, Andersen LR, Hansen S, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Insulin Icodec After Subcutaneous Administration in the Thigh, Abdomen or Upper Arm in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig.* 2023;43(2):119-127. doi:10.1007/s40261-022-01243-6
- [34] Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e002301. doi:10.1136/bmjdr-2021-002301
- [35] Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Once-weekly basal insulin icodec: Looking ONWARDS from pharmacology to clinical trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(9):102615. doi:10.1016/j.dsx.2022.102615
- [36] Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(2):331-341. doi:10.1111/dom.14871
- [37] Pharmaceutical Technology. Novo Nordisk submitting once-weekly insulin to FDA following Phase III success. <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/novo-nordisk-insulin-phase-iii/>. Opublikowano 12.10.2022. Dostęp 13.03.2023

- [38] Novo Nordisk. More people with type 2 diabetes achieved blood sugar target with once-weekly insulin icodec compared with once-daily insulin degludec. <https://mf.n.se/one/a/novo-nordisk/more-people-with-type-2-diabetes-achieved-blood-sugar-target-with-once-weekly-insulin-icodec-compared-with-once-daily-insulin-degludec-64688691>. Opublikowano 22.09.2022. Dostęp 13.03.2023.

KLASKOTERON – MIEJSCOWY INHIBITOR RECEPTORÓW ANDROGENOWYCH. PRZEŁOM W DERMATOLOGICZNEJ FARMAKOTERAPII?

Wiktor Kruczek¹, Radosław Dutczak²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej, Angiologii i Flebologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Trądzik zwyczajny jest jedną z najczęstszych i najbardziej dokuczliwych dermatoz. Patogeneza choroby jest wieloczynnikowa, a jej wystąpienie bardzo często wiąże się z wieloletnią, uciążliwą terapią. Dotychczasowe leczenie farmakologiczne trądziku zwyczajnego, pomimo częstej skuteczności, może wiązać się z uciążliwymi i niebezpiecznymi dla pacjenta działaniami niepożądanymi. Odpowiedzią na te problemy może okazać się Klaskoteron, innowacyjny miejscowy inhibitor receptorów androgenowych. Lek nie jest jeszcze dostępny w Polsce, ale w Stanach Zjednoczonych Ameryki został już zaakceptowany w terapii trądziku przez *Food and Drug Administration*. Pierwsze wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Klaskoteronu są obiecujące; szczególnie profil bezpieczeństwa leku okazał się bardzo korzystny pomimo mechanizmu działania, co umożliwione zostało przez miejscową aplikację leku. Ze względu na swoje działanie antyandrogenowe lek ten może zostać w przyszłości zarejestrowany do leczenia chorób związanych z hiperandrogenizmem, takich jak łysienie androgenowe i hirsutyzm, w tym celu potrzebne są jednak dodatkowe badania kliniczne. W najbliższych latach zostanie prawdopodobnie oceniona skuteczność Klaskoteronu w terapiach skojarzonych, a jeśli kolejne badania potwierdzą jego skuteczność i bezpieczeństwo, lek może zostać wprowadzony na rynek Polski.

Słowa kluczowe: klaskoteron, trądzik, androgeny, łysienie androgenowe

Abstract: Acne vulgaris is one of the most common and most troublesome dermatosis. The pathogenesis of the disease is multicausal. Presence of acne usually means a long and onerous therapy. Existing acne pharmacotherapy despite the effectiveness could be associated

with burdensome and dangerous side effects. Clascoterone – the innovative topical androgen receptors inhibitor could be a solution. The pharmaceutical is still not available in Poland but in the USA it has been approved in acne therapy by the Food and Drug Administration. First researches has revealed that clascoterone is a promising medicine with good efficiency and positive safety profile provided by topical administration. Clascoterone anti-androgen mechanism of action could be used to treat hyperandrogenism connected diseases such as androgenetic alopecia and hirsutism. More clinical studies are required especially those including clascoterone in combination therapies. If further studies confirm clascoterone efficacy and safety, the drug may be launched in Poland.

Keywords: clascoterone, acne, androgens, androgenic alopecia

1. WSTĘP

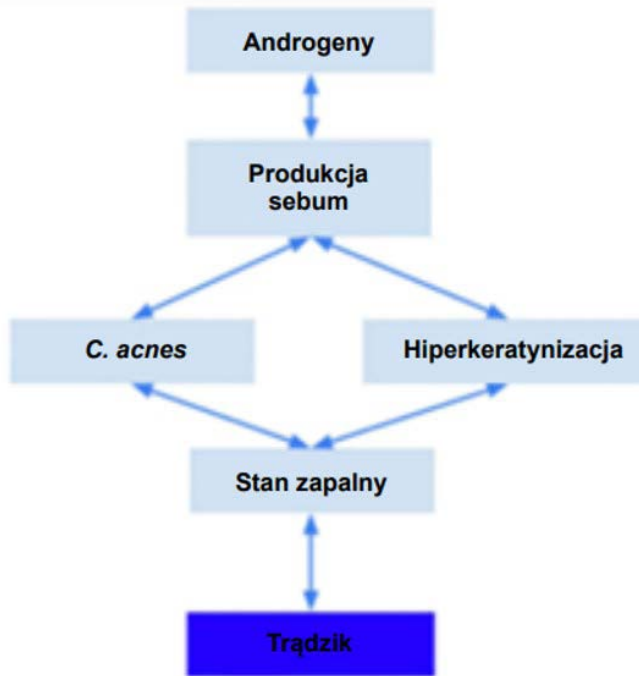
Trądzik zwyczajny (*acne vulgaris*) stanowi jedną z najczęstszych i najbar-dziej traumatyzujących chorób skóry. Według konsensusu polskiego towarzy-stwa dermatologicznego (PTD) dermatoza ta dotyka od 80 do 100% osób w wieku od 11 do 30 lat [1]. Badania wykazały, że trądzik w okresie dojrze-wania występuje częściej u chłopców niż u dziewcząt, a ponadto cechuje się u nich większą predyspozycją do rozwoju ciężkich form. U kobiet dermatoza ta może nie ustąpić lub pojawia się *de-novo* w wieku dorosłym z statystycznie większą częstością niż u mężczyzn [2]. Zdecydowana większość przypadków tej choroby charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, jednak u 15% chorych przebieg jest ciężki z pozostawieniem przebarwień, a nawet blizn [1]. Trądzik jest chorobą zapalną, która istotnie wpływa na samopoczucie oraz psychikę dotkniętych nią osób, przyczynia się do rozwoju depresji oraz lęków spo-lecznych [3]. Zmiany chorobowe w tej przewlekłej chorobie mają tendencję do ustępowania po 3-5 latach, jednak czasu trwania choroby nie można prze-widzieć. U niektórych pacjentów istotne klinicznie zmiany mogą utrzymywać się nawet przez ponad 10 lat. Zdecydowana większość (99%) zmian chorobowych występuje w obrębie twarzy i pleców (90%), a w następnej kolejności na klatce piersiowej (78%) oraz rzadziej na kończynach i pośladkach [1].

Celem rozdziału jest zaprezentowanie mechanizmu działania klaskotero-nu oraz ocena jego skuteczności i profilu bezpieczeństwa w leczeniu trądziku i innych chorób przebiegających z hiperandrogenizmem.

2. PATOGENEZA TRĄDZIKU

Patogeneza trądziku jest wieloczynnikowa (rycina 1.). Za czynniki in-dukujące powstawanie trądzikowych zmian zapalnych uznaje się kolonizację

mieszków włosowych przez bakterie *Cutibacterium acnes*, zaburzone rogowacenie ujęć jednostek włosowo-łojowych, łojotok wraz z zmienionym składem łoju oraz aktywację receptorów z rodziny toll-like – w szczególności receptora TLR-2 obecnego na sebocytach. Mediatory zapalne takie jak interleukiny i cytokiny, przede wszystkim IL-1 i IL-6, wykazują zdolność stymulacji proliferacji keratynocytów i powstawania zaskórników. Ponadto wpływ na opisywaną dermatozę mają czynniki genetyczne, środowiskowe oraz stosowana dieta [2].



Rycina 1. Schemat przedstawia zależności w patogenezie trądziku [4, opracowanie własne]

2.1. Udział hormonów w powstawaniu zmian trądzikowych

Androgeny uznawane są za główne hormony, które wykazują wpływ na gruczoły łojowe i modyfikują produkcję sebum zarówno u kobiet jak i u mężczyzn [5]. Testosteron jest hormonem o wiodącej roli w rozwoju zmian trądzikowych. Ulega on przekształceniu przez 5α -reduktazę do dihydrotestosteronu (DHT), który jest silniejszym metabolitem. Zarówno testosteron jak i DHT oraz dehydroepiandrosteron (DHEA) są androgenami mającymi rolę regulacyjną we wzroście gruczołów łojowych oraz w produkcji sebum [2]. Wykazano, że DHT posiada zdolność do kierowania niedojrzałych gruczołów na szlak

różnicowania lipogenicznego [6]. Oddziaływanie androgenów na gruczoły łojowe przebiega w mechanizmie niegenomowym, którego przebieg nie został jeszcze dokładnie poznany oraz w mechanizmie genomowym, gdzie dochodzi do połączenia DHT z receptorem. [2] Wówczas kompleks androgen-receptor ulega przejściu z cytoplazmy do jądra komórkowego, gdzie na skutek oddziaływania z regionami promotorowymi genów regulowanych przez androgeny stymuluje proliferację gruczołów łojowych, produkcję łoju oraz przebieg szlaków zapalnych. W związku z powyższym, działanie antagonistyczne względem receptorów androgenowych jest rozważane jako metoda terapeutyczna w leczeniu trądziku.

3. LECZENIE TRĄDZIKU

Obecnie podstawą postępowania jest stosowanie leczenia miejscowego. Z uwagi na istnienie mikrozaskórników istotne jest stosowanie preparatów na całą powierzchnię skóry zajętej chorobowo a nie tylko punktowo na pojedyncze wypryski [1]. Preparaty stosowane w leczeniu trądziku mają na celu przede wszystkim działanie keratolityczne i przeciwzaskórnikowe, przeciwzapalne oraz przeciwbakteryjne, a także przeciwłojotokowe. W monoterapii zastosowanie mają retinoidy – tretynoina/adapalen/trifaroten, nadtlenek benzoilu (BPO) oraz kwas azelainowy. Zwiększoną skuteczność terapii miejscowej przynosi leczenie skojarzone, które polega na naprzemiennej terapii lekami z różnych grup, stosowaniu preparatów o łączonych składach lub aplikowanie preparatów o różnych porach dnia. Obecnie z powodu rosnącej lekooporności szczepów bakteryjnych ogranicza się stosowanie antybiotyków miejscowych [7]. Najczęściej spośród leków tej grupy zastosowanie mają klindamycyna, erytromycyna oraz cykliczny węglan erytromycyny. Antybiotyki, szczególnie z grupy tetracyklin, mają również zastosowanie w doustnej terapii trądziku, jednak istotnym jest ograniczenie terapii do 3-4 miesięcy oraz unikanie jednoczesnej antybiotykoterapii miejscowej oraz doustnej [3]. Retinoid pierwszej generacji, izotretynoina, to doustny lek przeciwtrądzikowy oddziałujący na wszystkie 4 podstawowe mechanizmy patogenetyczne trądziku. Został on zaakceptowany przez amerykańską *Food and Drug Organization* (FDA) w 1982 roku [8]. Terapia doustną izotretynoiną jest długotrwała, gdyż wymagane jest osiągnięcie dawki kumulacyjnej na poziomie 120-150 mg/ kg m.c. na cykl leczenie przy jednoczesnym zastosowaniu dawki 0,5-1 mg/kg m.c./dobę. W trakcie wszystkich wymienionych form terapii niezbędne jest właściwe nawilżanie i pielęgnowanie skóry w celu zapobiegania podrażnieniom, suchości

oraz świądowi. Zastosowanie mają preparaty nawilżające, które nie wykazują właściwości komedogennych.

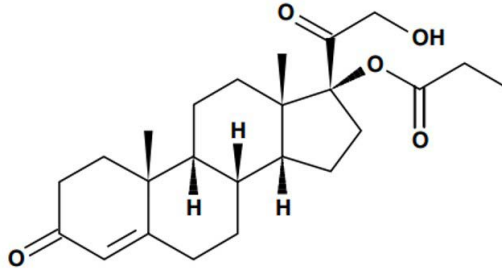
4. LECZENIE HORMONALNE W TRĄDZIKU

Leczenie hormonalne jest metodą leczenia trądziku mającą zastosowanie u kobiet [9]. Zaleca się dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne łączące w sobie składnik estrogenowy – zazwyczaj etinyloestradiol, oraz gestagen, gdzie do akceptowanych przez FDA zalicza się norgestymat, octan noretyndronu oraz drospirenon. Wspomniane leki obniżają stężenie krążących w organizmie androgenów poprzez hamowanie ich wytwarzania [8]. Lekiem hormonalnym stosowanym off-label w terapii trądziku jest spironolakton. Wykazuje on działanie antyandrogenne a także antymineralokortykoidowe. W mechanizmie kompetycyjnym konkuruje z DHT o dostęp do receptorów androgenowych w skórze, jednocześnie stymulując syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globuline* SHBG), co skutkuje obniżeniem stężenia wolnego testosteronu. Wspomniane leki mają zastosowanie wyłącznie u kobiet [8], a ponadto istnieje wiele przeciwwskazań do ich stosowania, takich jak: ciąża, okres laktacji, głęboka zakrzepica żylna, zatorowość płucna, nowotwory piersi i wątroby oraz choroby serca i nadciśnienie tętnicze. Niewskazane jest zastosowanie przytoczonych metod terapii u mężczyzn, chociaż rozważano możliwość leczenia podwyższonego poziomu DHT, czynnika patogenetycznego trądziku u mężczyzn, przy pomocy leczenia hormonalnego z użyciem finasterydu [10]. Jest to lek mający zastosowanie w terapii łagodnego rozrostu prostaty oraz łysienia androgenowego, a mechanizm jego działania jest oparty na obwodowej inhibicji 5- α reduktazy.

4.1. Klaskoteron – innowacyjny miejscowy inhibitor receptorów androgenowych

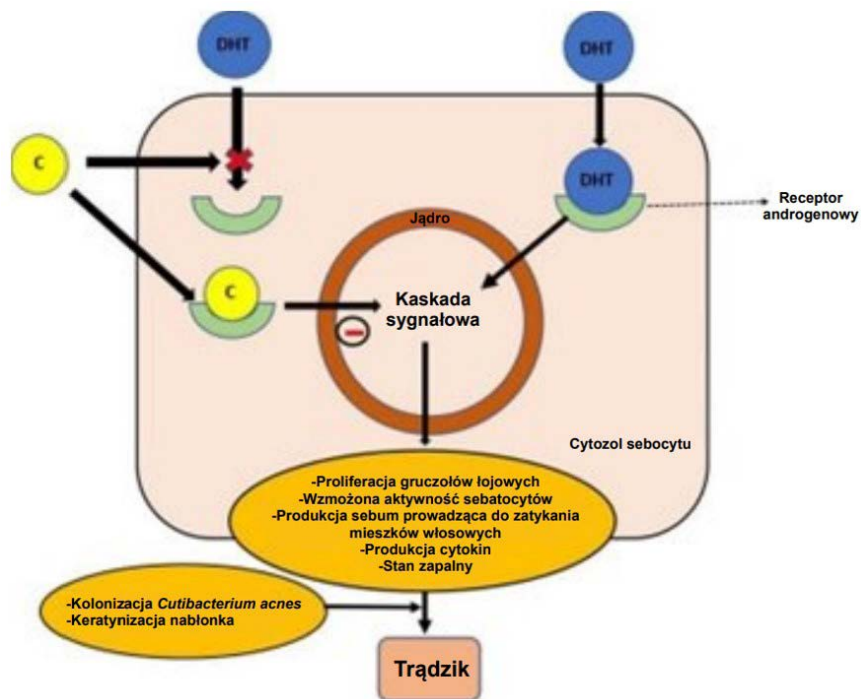
Po niemal 40 latach od zaaprobowania przez FDA izotretynoiny [8], w sierpniu 2020 roku akceptację w terapii przeciwtrądzikowej uzyskał klaskoteron [5] jako miejscowy lek o działaniu antyandrogenowym. Jest to pierwsza na rynku substancja o mechanizmie przeciwandrogenowym do stosowania miejscowego. Po określeniu profilu bezpieczeństwa lek został dopuszczony do stosowania w trądziku u pacjentów od 12 roku życia [11]. Ponadto jego rejestracja obejmuje nie tylko kobiety, co stoi w kontrze do uprzednio stosowanych metod leczenia trądziku działających w mechanizmie

antyandrogenowym. Zastosowanie klaskoteronu u mężczyzn również zostało zaakceptowane przez FDA [12].



Rycina 2. Budowa chemiczna klaskoteronu [13]

Klaskoteron, zwany także 17α -propionianem korteksolonu, pod względem budowy chemicznej jest syntetycznym sterydem (rycina 2.), pochodną progesteronu i 11-deoksykortyzolu [14]. Przeprowadzone badania *in-vitro* wykazały, że klaskoteron z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami androgenowymi w skórze w mechanizmie kompetycyjnym z DHT [13] (rycina 3.). Klaskoteron w sposób dawkozależny wykazuje zdolność do hamowania DHT-zależnej syntezy sebum oraz cytokin prozapalnych w ludzkich sebocytach [15]. Ponadto badania dowodzą, że klaskoteron wykazywał w mieszkach włosowych selektywnie hamujący wpływ na przebieg procesów androgenozależnych, które utrudniają wzrost w mieszkach z jednoczesnym brakiem wpływu na syntezę pro-mieszkowych czynników wzrostu [13]. Próby wykonane na eksperymentalnym modelu naskórka wykazały, że klaskoteron nie wpływa na 5α -reduktazę oraz nie powoduje osłabienia konwersji testosteronu do DHT [2]. Silne działanie przeciwandrogenowe nie jest wykazywane, kiedy klaskoteron podawany jest podskórnym. W porównaniu z innymi znanymi substancjami o działaniu antyandrogenowym klaskoteron wykazał się czterokrotnie silniejszym działaniem w porównaniu do progesteronu, trzy razy większą skutecznością w stosunku do flutamidu oraz około dwukrotnie większą efektywnością niż finasteryd. Skuteczność działania antyandrogenowego klaskoteronu jest zbliżona do podawanego doustnie octanu cypoteronu [14]. Badania *in-vitro* dowiodły, że klaskoteron posiada zdolność do hamowania syntezy IL-6 – cytokiny prozapalnej wydzielanej w przypadku infekcji i uszkodzenia tkanki. Zdolność klaskoteronu do inhibicji syntezy IL-6 została określona jako dwukrotnie większa w porównaniu do enzulatamidu [10,16].



Rycina 3. Schemat działania klaskoteronu. Kompleks DHT-receptor androgenowy dimeryzuje i po przemieszczeniu się do jądra wpływa na transkrypcję genów zaangażowanych w patogenezę trądziku. C- klaskoteron konkuruje z DHT (dihydrotestosteron) i wiążąc się z receptorem androgenowym hamuje wskazaną kaskadę sygnalizacyjną [2, opracowanie własne]

Klaskoteron występuje pod nazwą handlową Winlevi® w formie kremu do stosowania zewnętrznego w stężeniu 1% [13]. Określany jest lekiem pierwszej klasy i kosztuje około 580 dolarów amerykańskich za 60 gramowe opakowanie [17]. Medykament jest znacznie droższy od pozostałych leków przeciwtrądzikowych stosowanych miejscowo. Dla porównania, 30-dniowa terapia generycznym preparatem spironolaktonu kosztuje około 10 dolarów amerykańskich. Na rynku farmaceutycznym klaskoteron dostępny jest od listopada 2021 roku wyłącznie w Stanach Zjednoczonych po okazaniu recepty otrzymanej od lekarza. Lek nie został jeszcze dopuszczony do obrotu w Polsce ani w innych krajach europejskich. Wciąż trwają badania kliniczne w Niemczech oraz USA z zastosowaniem klaskoteronu w stężeniu 1% a także w większej koncentracji w leczeniu łysienia androgenowego u mężczyzn [13].

Mazzetti i in. przeprowadzili randomizowane, podwójnie ślepe badanie przeprowadzone przy pomocy 363 ochotników (54% kobiet i 46%

mężczyzn), w którym analizowano jakie stężenie klaskoteronu wykazuje największą efektywność przy jednoczesnej minimalizacji działań niepożądanych [18]. Pacjentów podzielono na równe grupy i zalecono im stosowanie preparatu z klaskoteronem o stężeniu odpowiednio 0,1%, 0,5% oraz 1% przez 12 tygodni, dwa razy dziennie, na umytą i osuszoną skórę twarzy. Wyodrębniono również grupę kontrolną, stosującą z równą częstotliwością krem bez substancji czynnej. Skuteczność terapii porównywana była na zasadzie obserwacji redukcji trądzikowych zmian zapalnych i niezapalnych a także na 4 stopniowej, subiektywnej skali zadowolenia pacjenta z zastosowanego leczenia. Powyższe badanie wykazało najwyższą skuteczność w działaniu preparatu o stężeniu jednoprocetowym. Zaobserwowane działania niepożądane były bardzo zbliżone we wszystkich grupach badawczych, a ponadto 76,8% z nich ustąpiło do końca badania [18]. Kolejne badanie przeprowadzone przez Hebert i in. z użyciem 1% klaskoteronu na większej próbie badawczej (722 pacjentów) i kontrolnej (718 ochotników) ponownie wykazało korzystny profil bezpieczeństwa klaskoteronu [19]. Krem z 1% klaskoteronem był dobrze tolerowany, porównywalnie do kremu złożonego wyłącznie z nośnika, bez substancji aktywnej. Badacze zarejestrowali obecność działań niepożądanych powiązanych z leczeniem u 1,7% pacjentów stosujących lek oraz u 3,1% ochotników w przypadku kremu niezawierającego leku. W obu opisanych badaniach obok ogólnych działań niepożądanych najczęściej występowało zapalenie błony śluzowej nosa i gardła o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Ponadto pojawiały się bóle głowy oraz ból jamy ustnej i gardła [19]. Do miejscowych reakcji skórnych zgłaszanych przez pacjentów zalicza się: rumień i zaczerwienienie w miejscu aplikacji, suchość oraz świąd skóry, atrofię skóry oraz rzadziej obrzęk i teleangiektazje [19].

Szybkość hydrolizy klaskoteronu do korteksolonu potencjalnie może być powiązana z supresją osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [20]. Mazzetti i in. przeprowadzili badanie kliniczne, w którym 20 dorosłych i 22 nastolatków powyżej 12 r.ż. stosowało 2 razy dziennie preparat z klaskoteronem 1% przez 2 tygodnie. W 14. dniu badania objawy supresji osi HPA wykazano u jednego dorosłego i dwóch nastolatków. U wspomnianych osób poziom kortyzolu w surowicy, po przeprowadzonym teście stymulacji z kortykotropiną, wynosił poniżej 18 µg/dl [21]. W badaniu kontrolnym po 4 tygodniach wykazano powrót do prawidłowego funkcjonowania osi HPA. Badanie przeprowadzone przez Sanchez i in. w Miami, Floryda, USA analizuje jednocześnie farmakokinetykę klaskoteronu oraz jego wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza [10]. 42 ochotników stosowało 1% krem z klaskoteronem 2 razy dziennie

przez 2 tygodnie. Analiza wykazała, że klaskoteron już w 5 dniu stosowania wg opisanego schematu osiągnął stałą i maksymalną poziom koncentracji w osoczu na poziomie mieszczącym się w zakresie 4,4-4,7 µg/dl. Badanie poziomu kortyzolu przeprowadzone po teście stymulacji kortykotropiną wykazało nieprawidłową supresję osi HPA obecną u 42,7% pacjentów biorących udział w badaniu. Wspomnieni ochotnicy wykazywali poziom kortyzolu mieszczący się w zakresie od 14,9 µg/dl do 17,7 µg/dl przy jednoczesnym braku objawów klinicznych i dolegliwości wynikających z supresji nadnerczy. Stężenie kortyzolu powyżej 18 µg/dl zostało przez badaczy uznane za normę [10].

Wspomniane badanie wykazało, że u 5% pacjentów leczonych klaskoteronom występował podwyższony poziom potasu w surowicy [13]. Pacjenci stosowali w dalszej części badania preparat 1% klaskoteronu dwa razy dziennie, w ilości 2-krotnie przekraczającej wskazaną dawkę maksymalną. Opisana podaż leku nie spowodowała istotnego wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym. Wydłużenie odstępu QT jest uznawane za potencjalny problem związany z zastosowaniem każdego leku o antyandrogenowym mechanizmie działania [22]. Obawy uzasadnione są faktem, że testosteron ma skłonność do skracania odstępu QT w elektrokardiogramie, ponieważ jest zdolny do aktywacji kanałów potasowych. Komorowe zaburzenia rytmu wywołane wydłużeniem odstępu QT powiązane są z hamowaniem kanałów potasowych genu ludzkiego hERG (*Ether-a-go-go Related Gene*) [23]. Bezpieczeństwo i wpływ klaskoteronu na odstęp QT analizowano w podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu jednośrodkowym w Londynie. Täubel i in. początkowo zauważyli minimalną ogólnoustrojową ekspozycję po miejscowym zastosowaniu klaskoteronu i zalecili stosowanie u pacjentów dawki supratherapeutycznej – preparat klaskoteronu wykorzystany w badaniu cechował się stężeniem na poziomie 7,5% substancji czynnej a ponadto zmaksymalizowano powierzchnię wchłaniania poprzez nakładanie klaskoteronu na skórę głowy oraz oba uda (powierzchnie objęte badaniem ogolono) [23]. Badanie wykazało, że klaskoteron i jego metabolity są bezpieczne i nawet pomimo zastosowania w dawce znacznie przekraczającej wskazania, lek nie wywołuje istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QT. Cytowane badanie dowodzi, że korteksolon, pomimo klasyfikacji do substancji antyandrogenowych, fizjologicznie zdolnych do wydłużenia odstępu QT i zaburzenia zapisu EKG, przy stosowaniu miejscowym nie jest w stanie osiągnąć na tyle wysokiego stężenia w osoczu, żeby wywołać niepożądane działania kardiologiczne [23]. Badanie cechuje jednak pewne ograniczenie – powierzchnia poddana działaniu leku była uprzednio ogolona. Należy je powtórzyć na nieogolonej skórze głowy

i ud, gdyż badania donoszą, że mieszki włosowe mogą stanowić ważną drogę absorpcji substancji aplikowanych zewnętrznie na skórę, a ponadto mogą działać jako rezerwuary dla leków [24].

Brakuje informacji na temat możliwości stosowania klaskoteronu u kobiet w ciąży i kobiet karmiących. Biorąc pod uwagę fakt, że klaskoteron po zastosowaniu miejscowym jest słabo wchłaniany ze skóry i w 84-89% wiąże się z białkami, można podejrzewać, że ilość leku występująca w mleku matki jest znikoma i niezdolna do wywołania działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt [25]. Istotnym jest, aby nie stosować leku na powierzchnie sutków oraz unikać bezpośredniego kontaktu skóry niemowlęcia z leczonymi obszarami skóry.

5. PORÓWNANIE KLASKOTERONU Z TRETENOINĄ

Trifu i in. przeanalizowali kliniczne efekty w zastosowaniu tretynoiny i klaskoteronu na 77 mężczyznach podzielonych na 3 grupy – 30 osób stosujących miejscowo tretynoinę 0,05%, 32 mężczyzn stosujących klaskoteron 1% oraz pozostałe 15 z placebo. Wszystkie maści stosowane były miejscowo na twarz 1 raz dziennie przed snem przez 8 tygodni, a ocena kliniczna występowała co 2 tygodnie. Klaskoteron w porównaniu z tretynoiną okazał się być klinicznie skuteczniejszy – doprowadził do redukcji zmian chorobowych u 65,7% pacjentów biorących udział w badaniu vs tretynoina, która wykazała tę właściwość u 52,5% [26]. Klaskoteron wykazuje ponadto szybszą skuteczność w redukcji zmian zapalnych i niezapalnych – widoczną już w 2 tygodniu stosowania preparatu o jednoprocetowym stężeniu, w porównaniu z tretynoiną, która wymaga ok. 8 tygodni stosowania dla osiągnięcia porównywalnych efektów klinicznych w redukcji zmian trądzikowych [7]. Tretynoina przeważa nad klaskoteronem mnogością działań i zastosowań poza terapią trądziku. Kwas retinowy wskazany jest do długotrwałego stosowania w leczeniu fotostarzenia się skóry [27], stymuluje syntezę nowego kolagenu a także ma zastosowanie w eliminacji przebarwień. Jednakże tretynoina lub inne substancje z grupy retinoidów cechują się większym potencjałem drażniącym, nierzadko wywołując występowanie podrażnień, zaczerwienień i nadmiernej suchości skóry twarzy [7]. Wykazano, że działania niepożądane występują najczęściej w początkowym etapie stosowania retinoidów, w fazie retinizacji, a następnie częstotliwość ich występowania ma tendencję spadkową [28], co jest istotne przy potencjalnie wieloletnim miejscowym stosowaniu retinoidów. Badanie Eichenfield i in. analizowało wpływ długofalowego stosowania klaskoteronu

na częstotliwość występowania działań niepożądanych. Uczestnicy badania stosowali maść 1% klaskoteronu przez 9 miesięcy [29]. Badanie wykazało, że długotrwałe stosowanie klaskoteronu nie wywołało wzrostu częstotliwości ani wystąpienia nowych działań niepożądanych, a obecne podrażnienia, teleangiektazje i atrofia skóry występują z równą częstotliwością jak u pacjentów stosujących maść przez 8 tygodni [29]. Należy pamiętać, że mimo skuteczności tretynoiny i klaskoteronu w terapii trądziku, substancje charakteryzują rozbieżny profil i mechanizm działania, a decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane indywidualnie dla każdego pacjenta.

6. DYSKUSJA

Silne antyandrogenowe działanie klaskoteronu sugeruje również możliwość zastosowania klaskoteronu w przyszłości w terapii takich dermatoz jak łysienie androgenowe [30], *Hidradenitis Suppurativa* lub hirsutyzm [10]. Wskazane są dalsze badania, które wezmą pod uwagę możliwość łączenia klaskoteronu z innymi substancjami wykorzystywanymi w terapii dermatologicznej [10]. Terapia z użyciem klaskoteronu w połączeniu z antybiotykami/retinoidami/BPO zasługuje na uwagę podczas planowania przyszłych badań klinicznych, ponieważ leki stosowane miejscowo często wykazują efekt synergiczny [19]. Ponadto wielu pacjentów pozostaje niezadowolonych z efektów stosowanego leczenia dermatologicznego z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich [31]. Należy zwrócić uwagę, że posłuszeństwo pacjentów i przestrzeganie przez nich wskazań medyków jest znacznie większe w trakcie badań klinicznych niż w trakcie codziennej terapii kontrolowanej przez dermatologa w gabinecie. Klaskoteron dla osiągnięcia pełnej efektywności powinien być stosowany 2 razy dziennie, co dla niektórych pacjentów może być uciążliwe.

7. WNIOSKI

Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne wykazały korzystny profil bezpieczeństwa oraz wysoką skuteczność klaskoteronu w leczeniu trądziku. Wprowadzenie klaskoteronu do codziennej praktyki klinicznej pozwoli na zdobycie większej ilości danych dotyczących skuteczności leczenia oraz wskaże pozycję klaskoteronu wśród innych leków miejscowych w dermatologii.

REFERENCJE

- [1] Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 649–673.
- [2] Santhosh P, George M. Clascoterone: a new topical anti-androgen for acne management. *Int J Dermatol*. 2021;60(12):1561-1565. doi:10.1111/ijd.15752
- [3] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):945-973.e33. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037
- [4] Drake L, Reyes-Hadsall S, Barbieri JS, Mostaghimi A. New Developments in Topical Acne Therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(2):125-136. doi:10.1007/s40257-021-00666-9
- [5] Alkhodaidi ST, Al Hawsawi KA, Alkhodaidi IT, Magzoub D, Abu-Zaid A. Efficacy and safety of topical clascoterone cream for treatment of acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14609. doi:10.1111/dth.14609
- [6] Barrault C, Garnier J, Pedretti N, et al. Androgens induce sebaceous differentiation in sebocyte cells expressing a stable functional androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;152:34-44. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.04.005
- [7] Han JJ, Faletsky A, Barbieri JS, Mostaghimi A. New Acne Therapies and Updates on Use of Spironolactone and Isotretinoin: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):79-91. doi:10.1007/s13555-020-00481-w
- [8] Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, et al. Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):621-630. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0465
- [9] Kircik LH. Androgens and acne: perspectives on clascoterone, the first topical androgen receptor antagonist. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(13):1801-1806. doi:10.1080/14656566.2021.1918100

- [10] Sanchez C, Keri J. Androgen Receptor Inhibitors in the Treatment of Acne Vulgaris: Efficacy and Safety Profiles of Clascoterone 1% Cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1357-1366. doi:10.2147/CCID.S289750
- [11] Gold M. Clascoterone cream (1%) topical androgen receptor inhibitor for the treatment of acne in patients 12 years and older. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(4):301-308. doi:10.1080/1744666X.2021.1894131
- [12] Manjaly C, Martinez J, Barbieri J, Mostaghimi A. Clascoterone for treatment of acne. *Drugs Today (Barc)*. 2023;59(2):71-81. doi:10.1358/dot.2023.59.2.3507749
- [13] S D. Clascoterone: First Approval. *Drugs*. 2020;80(16). doi:10.1007/s40265-020-01417-6
- [14] Celasco G, Moro L, Bozzella R, et al. Biological Profile of Cortexolone 17 α -Propionate (CB-03-01), a New Topical and Peripherally Selective Androgen Antagonist. *Arzneimittelforschung*. 2004;54(12):881-886. doi:10.1055/s-0031-1297043
- [15] Rosette C, Agan FJ, Mazzetti A, Moro L, Gerloni M. Cortexolone 17 α -propionate (Clascoterone) Is a Novel Androgen Receptor Antagonist that Inhibits Production of Lipids and Inflammatory Cytokines from Sebocytes In Vitro. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(5):412-418.
- [16] Rosette C, Rosette N, Mazzetti A, Moro L, Gerloni M. Cortexolone 17 α -Propionate (Clascoterone) is an Androgen Receptor Antagonist in Dermal Papilla Cells In Vitro. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(2):197-201.
- [17] Harris C. Clascoterone (Winlevi) for the Treatment of Acne. *afp*. 2021;104(1):93-94
- [18] Mazzetti A, Moro L, Gerloni M, Cartwright M. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind Vehicle Controlled, Dose Escalation Study Evaluating Clascoterone 0.1%, 0.5%, and 1% Topical Cream in Subjects With Facial Acne. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(6):570.

- [19] Hebert A, Eichenfield L, Thiboutot D, et al. Efficacy and Safety of 1% Clascoterone Cream in Patients Aged > 12 Years With Acne Vulgaris. *JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology*. Accessed April 9, 2023. <https://jddonline.com/articles/efficacy-and-safety-of-1-clascoterone-cream-in-patients-aged-12-years-with-acne-vulgaris-s1545961623p0174x/>
- [20] Barbieri JS. A New Class of Topical Acne Treatment Addressing the Hormonal Pathogenesis of Acne. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):619-620. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0464
- [21] Mazzetti A, Moro L, Gerloni M, Cartwright M. Pharmacokinetic Profile, Safety, and Tolerability of Clascoterone (Cortexolone 17- α propionate, CB-03-01) Topical Cream, 1% in Subjects With Acne Vulgaris: An Open-Label Phase 2a Study. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(6):563.
- [22] Abehsira G, Bachelot A, Badilini F, et al. Complex Influence of Gonadotropins and Sex Steroid Hormones on QT Interval Duration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2776-2784. doi:10.1210/jc.2016-1877
- [23] Täubel J, Mazzetti A, Ferber G, et al. A Phase 1 Study to Investigate the Effects of Cortexolone 17 α -Propionate, Also Known as Clascoterone, on the QT Interval Using the Meal Effect to Demonstrate ECG Assay Sensitivity. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2021;10(6):572-581. doi:10.1002/cpdd.935
- [24] Leite-Silva VR, de Almeida MM, Fradin A, Grice JE, Roberts MS. Delivery of drugs applied topically to the skin. *Expert Review of Dermatology*. 2012;7(4):383-397. doi:10.1586/edm.12.32
- [25] Clascoterone. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Accessed March 31, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588734/>
- [26] Trifu V, Tiplica GS, Naumescu E, Zalupca L, Moro L, Celasco G. Cortexolone 17 α -propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo

- and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):177-183. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10332.x
- [27] Sitohang IBS, Makes WI, Sandora N, Suryanegara J. Topical tretinoin for treating photoaging: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Womens Dermatol.* 2022;8(1):e003. doi:10.1097/JW9.000000000000003
- [28] Draelos ZD, Ertel KD, Berge CA. Facilitating facial retinization through barrier improvement. *Cutis.* 2006;78(4):275-281.
- [29] Eichenfield L, Hebert A, Gold LS, et al. Open-label, long-term extension study to evaluate the safety of clascoterone (CB-03-01) cream, 1% twice daily, in patients with acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;83(2):477-485. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.087
- [30] Sun HY, Sebaratnam DF. Clascoterone as a novel treatment for androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2020;45(7):913-914. doi:10.1111/ced.14292
- [31] Purvis CG, Balogh EA, Feldman SR. Clascoterone: How the Novel Androgen Receptor Inhibitor Fits Into the Acne Treatment Paradigm. *Ann Pharmacother.* 2021;55(10):1297-1299. doi:10.1177/1060028021992055

RISDIPLAM JAKO INNOWACJA W LECZENIU RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI

Zuzanna Złotnicka, Sebastian Kościjański,
Karolina Zięba, Justyna Zientek, Iga Kwas, Kacper Kuzan

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

Abstrakt: Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest schorzeniem z rodzaju nerwowo-mięśniowych, charakteryzujący się degeneracją neuronów ruchowych rdzenia kręgowego. Jest to druga najczęstsza przyczyna śmierci niemowląt, występująca z częstością 1 na 6000-10000 żywych urodzeń. SMA spowodowane jest mutacją lub delecją w genie 5.q13 kodującym białko SMN. U chorych następuje utrata siły mięśniowej, ograniczenie funkcji motorycznych, problemy z oddychaniem, a w konsekwencji może prowadzić do śmierci. Risdiplam został zatwierdzony przez FDA w sierpniu 2020 roku. Jest on trzecim zaraz po nursinersenie i onasemnogenie abeparwoveku zatwierdzonym lekiem przyczynowym, a jednocześnie pierwszym doustnym w terapii SMA. Jego działanie polega na modyfikacji splicingu mRNA SMN2, prowadząc do syntezy funkcjonalnego białka SMN, które jest odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie neuronów ruchowych. Trwają 4 badania kliniczne: FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH, RAINBOWFISH oceniające bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę (PK), farmakodynamikę (PD) i efekt terapeutyczny risdiplamu. W trakcie trwania terapii wykazano znaczną poprawę funkcji motorycznych ocenianą na podstawie różnych skal oraz wzrost poziomu białka SMN we krwi. Pacjenci nie zgłaszali ostrych działań niepożądanych, które mogłyby przeważać o rezygnacji z dalszego leczenia.

Słowa kluczowe: SMA, rdzeniowy zanik mięśni, białko SMN, risdiplam, modyfikator splicingu mRNA SMN2

Abstract: Spinal muscular atrophy (SMA) is a neuromuscular disease characterized by degeneration of the motor neurons of the spinal cord. It is the second leading cause of infant death, occurring in 1 to 6,000-10,000 live births. SMA is caused by a mutation or deletion in the 5.q13 gene, which encodes the SMN protein. Patients suffer from loss of muscle strength, limitation of motor functions, breathing problems, and as a consequence a disease may lead to death. Risdiplam was firstly approved by the FDA in August 2020. It is the third approved causative drug after nursinersen and onasemnogene abeparovvec-xioi and at the same time

the first oral treatment for SMA. It works by modifying SMN2 mRNA splicing, leading to the synthesis of a functional SMN protein, which is responsible for the proper functioning of motor neurons. 4 clinical trials are ongoing: FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH, RAIN-BOWFISH, evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and therapeutic effect of risdiplam. During the therapy, a significant improvement in motor functions was assessed on the basis of various scales and an increase in the level of SMN protein in the blood were shown. Patients did not report significant adverse events that could lead to discontinuation of further treatment.

Keywords: SMA, spinal muscular atrophy, SMN protein, risdiplam, SMN2 mRNA splicing modifier

1. WSTĘP

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) należy do autosomalnych, recesywnych chorób neurodegeneracyjnych, charakteryzujących się postępującym zwyrodnieniem neuronów ruchowych w korzeniach brzusznych rdzenia kręgowego i pnia mózgu [1]. Fenotyp kliniczny bywa zmienny w zależności od stopnia zaawansowania choroby i wieku w jakim wystąpiły pierwsze objawy. Wyodrębniono SMA typu I, II i III. Chorzy są klasyfikowani do poszczególnych typów na podstawie osiągniętego rozwoju motorycznego, w odniesieniu do okresu przed wystąpieniem pierwszych objawów chorobowych. W typie I pacjenci nie potrafią samodzielnie siedzieć, ani chodzić, a pierwsze objawy występują przed 6 miesiącem życia. Ta postać nazywana jest chorobą Werdniga-Hoffmanna. Chorzy, którym zdiagnozowano SMA typu II, czyli tak zwaną postać pośrednią, potrafią siedzieć, lecz nie chodzą, a pierwsze objawy występują po 6 miesiącu życia dziecka. Natomiast pacjenci z typem III w rozwoju motorycznym posiadli zarówno umiejętność siedzenia jak i chodzenia, a objawy wystąpiły po 18 miesiącu życia. Ten typ nazywany jest również chorobą Kugelberga-Welandera [2-4]. Podsumowanie typów SMA zostało umieszczone w tabeli 1. Niektóre źródła informują o typie IV, który dotyka chorobą ludzi w życiu dorosłym. Niezależnie od typu sklasyfikowanego SMA, z wyjątkiem typu IV, średnia oczekiwana długość życia pacjentów jest znacznie skrócona [5].

Tabela 1. Zestawienie typów SMA zależnych od umiejętności siedzenia i chodzenia

Typ SMA	Umiejętność siedzenia	Umiejętność chodzenia
I (choroba Werdniga-Hoffmanna)	-	-
II (postać pośrednia)	+	-
III (choroba Kugelberga-Welndera)	+	+

Wszystkie wymienione typy są spowodowane mutacją lub homozygotyczną delecją w genie 5q13, znajdującym się na chromosomie 5, kodującym białko telomerowe SMN1. Gen ten został zidentyfikowany w 1995 roku. Mimo, że u ludzi występuje drugi, analogiczny, centromerowy gen, znany jako SMN2, to podczas jego transkryptu następuje wykluczenie eksonu 7, przez co wytwarza on zbyt niskie poziomy funkcjonalnego białka, a co za tym idzie, nie wystarczające do pełnej rekompensaty SMN w organizmie [6]. Badania wskazują na silną korelację stężenia SMN2 z nasileniem objawów chorobowych, przy czym zależność ta jest odwrotnie proporcjonalna, t.j. większe ilości SMN2 wiążą się z mniej nasilonymi postaciami SMA. SMN jest wszechobecnym w organizmie białkiem, które jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania i przetrwania neuronów ruchowych. Wykazano, że białko SMN odgrywa kluczową rolę we wszystkich komórkach organizmu w mięśniach szkieletowych, sercu, kościach i w układzie nerwowym w odniesieniu do homeostatycznych szlaków komórkowych [7-10]. Można wnioskować, że główne motywy patofizjologiczne obejmują defekty w metabolizmie i splicingu RNA, transporcie aksonalnym oraz rozwoju i łączności neuronów ruchowych. Największe opóźnienia w dojrzewaniu biernych i aktywnych właściwości obwodowego aksonu motorycznego obserwuje się we wczesnym dzieciństwie, przez co SMA jest uznawana za najczęściej występującą chorobę genetyczną zaraz po mukowiscydozie, prowadzącą do śmierci niemowląt [11]. Rdzeniowy zanik mięśni występuje z częstotliwością 1 na 6 000-10 000 żywych urodzeń [12]. W obrazie klinicznym chorzy charakteryzują się osłabieniem kończyn, postępującym zanikiem mięśni proksymalnych, utratą zdolności poruszania się, upośledzeniem funkcji oddechowych, które w konsekwencji prowadzą do śmierci [13]. W przypadku niemowląt i dzieci można wskazać szereg powikłań wynikających z zachorowania na SMA, takich jak słaby przyrost masy ciała, nawracające infekcje dróg oddechowych, skolioza czy szeroko rozumiane problemy ze snem (w tym bezsenność, trudności z zasypianiem) [14]. W ciągu ostatnich lat trwał intensywny proces rozwoju i badań, który przyczynił się do znacznego postępu w zakresie terapii ukierunkowanych na

leczenie SMA. W trakcie poznawania tej jednostki chorobowej i jej patomechanizmu naukowcy zauważali pewne zależności, które posłużyły im do opracowania różnych form leczenia. Jednym z mechanizmów wykorzystywanych w leczeniu SMA jest obecnie modyfikacja splicingu SMN2 [15-16]. Lekiem działającym w ten sposób jest risdiplam o nazwie handlowej Evrysdi™, który jest jednocześnie pierwszym lekiem doustnym dopuszczonym do leczenia ludzi chorujących na SMA [15,17]. W sierpniu 2020 roku został on zatwierdzony w USA przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia SMA u pacjentów w wieku 2 miesięcy lub starszych (w marcu 2021 roku został także zaakceptowany w Unii Europejskiej), a od czerwca 2022 roku także u pacjentów poniżej 2 miesiąca życia (w USA) [15,18-19]. Formułowany jako proszek, risdiplam jest przeznaczony do sporządzania w postaci płynnej i podawania doustnie lub przez sondę do karmienia [17, 20-21]. Według zaleceń lek powinien być przyjmowany o tej samej porze, raz dziennie, po posiłku [22]. Dawką zalecaną dla pacjentów w wieku poniżej 2 lat jest 0,2 mg/kg mc. W przypadku pacjentów w wieku 2 lat i starszych zalecana dawka wynosi 0,25 mg/kg mc. jeśli ważą mniej niż 20 kg lub 5 mg/kg mc. jeśli ważą więcej niż 20 kg [17]. Po podaniu leku pacjenci powinni pić wodę, a jeśli nie zostanie on w całości połknięty lub wystąpią wymioty, nie zaleca się przyjmowania kolejnej porcji w celu uzupełnienia utraconej dawki. Stosowania tego leku należy unikać u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się go kobietom w ciąży ze względu na dane pochodzące z badań na zwierzętach, sugerujące ryzyko uszkodzenia płodu [22].

2. INNE LEKI DOPUSZCZONE DO LECZENIA SMA

2.1. Nusinersen

Jest to lek o nazwie handlowej Spinraza®, który tak jak risdiplam celuje w gen SMN2 i jest modyfikatorem splicingu [23]. Jest to jednocześnie pierwszy lek dopuszczony do leczenia przyczynowego ludzi chorujących na SMA [24]. Od 1995 roku, kiedy to zidentyfikowano gen kodujący SMN, do momentu gdy FDA zatwierdziła go w grudniu 2016 roku, trwał intensywny proces badań i rozwoju. Nieco później, bo w czerwcu 2017 lek został zaakceptowany także przez Europejską agencję leków [23-24]. W 2006 roku zidentyfikowano intronową sekwencję wyciszającą N1 w intronie 7 genu *SMN2*, która zwiększa pomijanie eksonu 7, sprzyjając utracie białka SMN i degeneracji neuronu ruchowego [24-25]. Lek nusinersen jest to jednorodnie zmodyfikowany

antysensowny oligonukleotyd tiofosforanu 2'-O -metoksyetylu, który jest odporny na nukleazy [26, 27]. Wiąże się z sekwencją N1 wyciszającą składanie intronów w pre-mRNA genu SMN2, promując inkluzję eksonu 7, a zatem koryguje splicing i dzięki temu zwiększa się produkcja białka SMN o prawidłowej budowie (pełnej długości) co wykazano eksperymentalnie [24-25, 27]. Pozwala to na leczenie patologicznych zmian w obrębie neuronu ruchowego α w przednim rogu rdzenia kręgowego spowodowanych utratą białka SMN [23]. Nusinersen jest podawany dokanałowo, ponieważ antysensowne leki oligonukleotydowe nie mogą przekraczać nienaruszonej bariery krew-mózg, gdy są podawane ogólnoustrojowo [28]. Proces rozwoju nusinersenu, zanim został on dopuszczony do stosowania jako lek przyczynowy na SMA można podzielić na 4 okresy. Pierwszym z nich był okres genów przypadający na lata 90, kiedy to zasugerowano, że aktywacja genu SMN2 ma potencjalne zastosowanie terapeutyczne przeciwko tej chorobie, co dostarczyło molekularnych podstaw do późniejszego opracowania leku. Kolejnym okresem był okres regulacji splicingu, kiedy to głównym problemem było skorygowanie włączenia eksonu 7 SMN2 i wykorzystanie tej strategii w leczeniu schorzenia. Zaproponowano wtedy m.in. zastosowanie technologii antysensownych oligonukleotydów do korygowania splicingu SMN2 [23]. Okres badań na zwierzętach to następny etap, w którym Yimin Hua i inni, do badania skuteczności i toksyczności ASO 10–27 (tj. nusinersen) wykorzystali zdrowe transgeniczne myszy hSMN2, myszy z łagodnym i ciężkim tajwańskim SMA oraz myszy $\Delta 7$ SMA (czyli bez eksonu 7). Testowano tu również wpływ różnych metod podawania preparatu na jego potencjał terapeutyczny. Na podstawie wszystkich badań przeprowadzonych w tym okresie stwierdzono, że ASO 10-27 posiada już podstawowe właściwości leku na SMA, co stanowi podstawę do włączenia nusinersenu do badań klinicznych, które rozpoczęto w 2011 roku [23, 27, 29-30]. Nazwę leku przemianowano wówczas z ASO 10-27 na ISIS-SMNRx [23]. W badaniu klinicznym I fazy badano okres półtrwania i bezpieczeństwo nusinersenu u 28 stabilnych medycznie pacjentów w wieku od 2 do 14 lat z SMA typu 2 i 3, których podzielono na 4 grupy. Otrzymali oni pojedynczą dawkę (1mg, 3mg, 6mg, 9mg) leku dokanałowo. Nusinersen wykazał podobne wyniki jak w badaniach przedklinicznych: dobra tolerancja, szeroka dystrybucja w całym mózgu i rdzeniu kręgowym oraz okres półtrwania powyżej 6 miesięcy [23, 31, 32]. Badanie kliniczne fazy 2 będące badaniem otwartym miało na celu sprawdzić tolerancję, farmakokinetykę i skuteczność kliniczną wielokrotnych dawek nusinersenu podawanego dokanałowo u 20 pacjentów z SMA typu 1 w wieku poniżej 7 miesięcy. Dziesięciu pacjentów otrzymało

rosnącą dawkę od 6 do 12 mg, a kolejnych 10 otrzymało dawkę 12 mg od samego początku. U większości pacjentów wyniki oceny funkcji motorycznych wzrastały w trakcie schematu dawkowania, podczas gdy dane w grupie kontrolnej, w której pacjenci nie otrzymali leku wykazały powolny spadek w miarę postępu choroby. Współczynnik przeżycia niemowląt również uległ znacznej poprawie, ponieważ 16 z 20 pacjentów żyło po leczeniu przez 18 miesięcy lub dłużej, a 13 z 16 żyjących pacjentów nie wymagało stałego wspomagania wentylacji. Natomiast w grupie kontrolnej, w której pacjenci nie otrzymali leku mediana przeżycia wynosiła około 10 miesięcy. Badanie wykazało zatem korzystną aktywność funkcjonalną leku [23-24, 26]. Randomizowane, podwójnie ślepe z kontrolą pozorowaną badanie fazy 3 ENDEAR zostało przeprowadzone u większej liczby niemowląt z SMA typu 1 w wieku 7 miesięcy lub młodszych podczas badań przesiewowych. Sto dwadzieścia dwa kwalifikujące się niemowlęta zostały losowo przydzielone w stosunku 2:1 do poddania się dokanałowemu podaniu nusinersenu lub zabiegowi pozorowanemu. Nusinersen podawano w czterech początkowych dawkach nasycających: pierwsze trzy dawki nasycające podano w odstępach 2-tygodniowych, a czwartą dawkę nasycającą podano 30 dni po trzeciej dawce. Następnie dawkę podtrzymującą podawano raz na 4 miesiące. Nie wystąpiły żadne istotne zdarzenia niepożądane związane z lekiem. Przeciętny wiek niemowląt, u których podano pierwszą dawkę nusinersenu wynosił 163 dni, a w grupie kontrolnej 181 dni [2, 24]. Niemowlęta poddano ocenie w ośmiu kategoriach motorycznych kamieni milowych takich jak dobrowolne chwytanie, kopanie, kontrola głowy, przewracanie się, siadanie, czołganie się, stanie i chodzenie przy zastosowaniu skali HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination- Part 2). Był to ważny punkt końcowy skuteczności leku. Drugim pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności było przeżycie wolne od zdarzeń, które zdefiniowano jako czas, po którym następuje zgon lub zastosowana zostaje stała wentylacja wspomagana. W końcowej analizie połowa niemowląt, którym podawano nusinersen i żadne niemowlę z grupy kontrolnej nie miało motorycznej odpowiedzi kamienia milowego. Z kolei prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń było znacznie wyższe w grupie, w której podawano nusinersen niż w grupie kontrolnej [2].

2.2. Onasemnogen abeparwovek

Alternatywną i równie innowacyjną metodą w leczeniu SMA jest terapia genowa, w której wykorzystywany jest onasemnogen abeparwovek (wcześniej

znany jako AVXS-101) o nazwie handlowej Zolgensma[®]. Dostarcza on kopię SMN1 (do neuronów ruchowych) w samouzpełniającym się wektorze wirusa związanego z adenowirusem serotypu 9 (AAV9) niosącym ludzki gen SMN1 pod kontrolą konstytutywnego hybrydowego wzmacniacza CMV/ promotora β -aktyny z kurczaka, co do którego oczekuje się, że zapewni ciągłą ekspresję SMN1. W konsekwencji wywołuje on długotrwałą produkcję białka SMN. Wektor niosący komplementarny rekombinowany DNA SMN1, może przekraczać barierę krew-mózg i neurony docelowe w OUN, zatem jest podawany dożylnie [33-36]. Zaletą tej terapii jest to, że wystarczy jego jednorazowe podanie, aby doprowadzić do ogólnoustrojowej ekspresji białka SMN [36]. W 2014 roku rozpoczęto otwarte badanie 1 fazy: AVXS-101-CL-101 (NCT02122959) terapii zastępczej genu z udziałem 15 niemowląt chorujących na SMA1, które otrzymały jednorazową dawkę onasemnogenu abeparwoku dostarczającą SMN1. Badanie trwało do 2017 roku [36-37]. Wszyscy pacjenci mieli genetycznie potwierdzone rozpoznanie SMA1, homozygotyczne delecje eksonu 7 SMN1 i dwie kopie SMN2 [38]. Pacjenci zostali włączeni do dwóch kohort, zgodnie z podaną dożylnie dawką terapii genowej. Do kohorty 1 włączono 3 pacjentów i otrzymywali oni niską dawkę leku ($6,7 \times \text{vg}$ na kilogram masy ciała), a do kohorty 2 włączono 12 pacjentów, którym podawano wysoką dawkę leku ($2,0 \times \text{vg}$ na kilogram masy ciała) [36-38]. Wektor wirusowy dostarczano wraz z solą fizjologiczną. Podawano ją we wlewie dożylnym przez czas około 60 minut. Średni wiek pacjentów biorących udział w badaniu wynosił 6,3 miesiąca w kohorcie 1 i 3,4 miesiąca w kohorcie 2 [38]. Zdarzeniem niepożądanym był wzrost poziomu aminotransferaz (AST i ALT) w surowicy. Gdy wystąpił on u pierwszego pacjenta, postanowiono zmienić protokół badania i podawano temu pacjentom, a następnie pozostałym pacjentom doustnie prednizolon przez 4 tygodnie po podaniu AVXS-101 (tj. onasemnogen abeparwovek) [36, 38]. Bardzo ważny w określeniu skuteczności terapii był czas przeżycia oraz konieczność stałego wspomaganie wentylacji oraz wyniki w skali CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), która została stworzona do oceny funkcji motorycznych pacjentów chorujących na SMA1 [38-40]. Jak się później okazało wszyscy pacjenci z obu kohort przeżyli, nie wymagali stałego wspomaganie wentylacji i mieli wyższe wyniki w skali CHOP INTEND od wartości wyjściowych w porównaniu ze spadkiem obserwowanym w kohorcie historycznej (grupie kontrolnej). Przy czym u pacjentów z kohorty 2, po 3 miesiącach średni wzrost wyniku w stosunku do średniej wartości wyjściowej (przy zastosowaniu skali CHOP INTEND) był

większy w porównaniu z pacjentami z kohorty 1. [36, 38]. Dokonano także porównania przeżywalności pacjentów biorących udział w badaniu AVXS-101-CL-101 z pacjentami nieleczonymi (chorującymi na SMA1) objętymi badaniem NeuroNEXT (NCT01736552) rozpoczętym w 2017 roku. Wykazano, że po 24 miesiącach obserwacji wszystkie niemowlęta z badania AVXS-101-CL-101 przeżyły z kolei wskaźnik przeżywalności w kohorcie badania NN101 wynosił niecałe 40 %. Wyniki CHOP-INTEND wykazały także, że pacjenci z kohorty NN101 nie osiągnęli żadnych motorycznych kamieni milowych [36, 41]. Wykonano także analizę uzupełniającą dotyczącą niemowląt z kohorty 2. Na jej podstawie określono wpływ wieku w momencie podania dawki AVXS-101 i wysokich wyników w skali CHOP INTEND na początku badania na późniejszą poprawę czynnościową w zakresie funkcji motorycznych. Kohortę podzielono wówczas na 3 grupy: (1) osłabiona motoryka, wiek dawkowania poniżej trzech miesięcy, (2) dawkowanie w wieku trzech miesięcy lub powyżej trzech miesięcy (3) sprawna motoryka, dawkowanie w wieku poniżej trzech miesięcy. Wyniki (po 24 miesiącach obserwacji) wykazały, że w grupie z wczesnym dawkowaniem i osłabioną motoryką średni wzrost wyników w skali CHOP INTEND był większy w porównaniu do grupy z późnym dawkowaniem. Z kolei najwyższy wynik w skali CHOP INTEND zaobserwowano w grupie z wczesnym dawkowaniem i sprawną motoryką. Zebrane podczas tego badania dane wykazują korzystny wpływ wcześniej zastosowanego leczenia i wysokich wyjściowych wyników w skali CHOP INTEND na późniejszą poprawę czynnościową w zakresie funkcji motorycznych [42]. Dzięki dalszym badaniom nad lekiem i pozytywnym wynikom w nich uzyskanym, FDA w maju 2019 roku zatwierdziła ostatecznie onasemnogen abeparwovek (Zolgensma[®]) do leczenia pacjentów z SMA w wieku poniżej dwóch lat z mutacją bialleliczną w obrębie genu *SMN1* [36, 43]. Rok później Komisja Europejska (KE) udzieliła warunkowej zgody na stosowanie Zolgensma (onasemnogen abeparwovek) w leczeniu pacjentów z mutacją bialleliczną w genie *SMN1* i rozpoznaniem klinicznym SMA typu 1 lub dla pacjentów z mutacją bialleliczną w genie *SMN1* i maksymalnie trzema kopiami genu *SMN2*. Zgoda dotyczy niemowląt i małych dzieci z SMA1 wazących do 21 kg zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi dotyczącymi dawkowania [36, 44].

3. PRZEDKLINICZNY ROZWÓJ RISDIPLAMU

3.1. RG7800 jako krok w kierunku risdiplamu

W badaniach dotyczących modyfikacji splicingu SMN2 jako mechanizmu, który może być wykorzystany w leczeniu SMA natrafiono także na małe cząsteczki, które po podaniu doustnym prowadziły do wzrostu zarówno centralnego, jak i obwodowego białka SMN [45]. Związek RG7800 (pochodna pirydopirimidynonu) znany też jako RO6885247 jest pierwszym małącząsteczkowym modyfikatorem splicingu SMN2, który został włączony do badań klinicznych na ludziach [45-46]. Kandydatami do włączenia do tych badań byli także kumaryna, izokumaryna oraz inne (poza RG7800) związki należące do serii pirydopirimidynonów. Kumaryna i izokumaryna zostały wówczas wykluczone ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa *in vitro* w przeprowadzonym teście Ames, gdzie wykazano chociażby ich genotoksyczność. Dlatego skupiono się na serii pirydopirimidynonów, z której ostatecznie najlepszy okazał się być RG7800 [46-47]. Związek RG7800 testowano w dwóch badaniach 1 fazy. Jednym z nich było jednoośrodkowe (Centre for Human Drug Research [CHDR], Holandia), podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie SAD z pojedynczą rosnącą dawką i z 3-tygodniowym okresem obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) pojedynczych doustnych dawek RG7800 u 48 zdrowych mężczyzn w wieku 23-45 lat. Mężczyźni zostali losowo przydzieleni do 6 kohort liczących po 8 osób w okresie od stycznia do marca 2014 r. Podawano im (6 osobom w każdej kohorcie) rosnącą doustną dawkę RG7800 od 0,5 mg do 90 mg, kolejno w kolejności rosnącej: 0,5 mg (Kohorta 1), 4 mg (Kohorta 2), 14 mg (Kohorta 3), 40 mg (Kohorta 4), 80 mg (Kohorta 5) i 90 mg (Kohorta 6) oraz placebo, które podawane było na czczo 2 osobom w każdej kohorcie [48]. Najwyższą dawkę (90 mg) wybrano ze względu na brak wywoływania przez nią działań niepożądanych u zwierząt doświadczalnych, które ją otrzymywały [46, 48]. Miarami bezpieczeństwa RG7800 brany pod uwagę w badaniu były: częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AE), częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (badań krwi i moczu), częstość występowania nieprawidłowości w badaniu EKG oraz rejestrowane parametry życiowe. W celu oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki oznaczano odpowiednio stężenia RG7800 w osoczu i moczu oraz poziomy mRNA SMN (markery działania związku) w próbkach krwi pełnej. Testy

wykorzystujące chromatografię cieczową i tandemową spektrometrię mas (LC-MS/MS) (zgodnie z wytycznymi regulacyjnymi) posłużyły do oznaczenia stężenia RG7800 w osoczu i moczu [48]. Z kolei za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją RT-qPCR, którą opisał m.in. Christian Czech w swoim artykule, oznaczano biomarkery rdzeniowego zaniku mięśni, czyli poziomy mRNA SMN1 pełnej długości, mRNA SMN2 pełnej długości oraz mRNA SMN Δ 7 (generowany głównie przez gen SMN2) w próbkach krwi pełnej pobranych przed i po podaniu dawki [46, 48-49]. Związek RG7800 okazał się być bezpieczny i wykazywał dobrą tolerancję w zakresie wszystkich podawanych dawek [46]. Wszystkie zgłaszane objawy niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany [48]. Z kolei w analizie farmakokinetyki wykazano, że ekspozycja w osoczu wzrastała nieco bardziej niż proporcjonalnie do dawki. Maksymalne stężenie RG7800 w osoczu zostało osiągnięte po 5–8 godzinach od podania, a końcowy okres półtrwania wynosił 120 godzin. Przez ponad dwa tygodnie związek ten był wykrywalny w osoczu z powodu jego względnie długiego okresu półtrwania. Z kolei w próbkach krwi pełnej poziom mRNA *SMN2* pełnej długości wzrósł, poziom mRNA *SMN Δ 7* mRNA zmniejszył się, a poziom mRNA pełnej długości *SMN1* nie uległ zmianie. RG7800 wykazał tu zależny od dawki i ekspozycji wpływ na splicing eksonu 7 SMN2 u zdrowych dorosłych osobników [46, 48]. Kolejnym badaniem było wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie (o nazwie MOONFISH [NCT02240355]) sponsorowane przez szwajcarską firmę Roche, w którym podawano badany związek doustnie raz dziennie przez 12 tygodni pacjentom chorującym na SMA [48, 50]. Tak jak w pierwszym badaniu, ocenie podlegały: bezpieczeństwo, tolerancja (główne cele), farmakokinetyka i farmakodynamika podawanego związku [48]. Trzynastu pacjentów (8 mężczyzn i 5 kobiet) w wieku od 13 do 53 lat, z potwierdzonym rozpoznaniem SMA (dziedziczonego autosomalnie recesywnie), wykazujących objawy kliniczne choroby, zostało włączonych i losowo przydzielonych do kohorty 1a tego badania w okresie od listopada 2014 r. do stycznia 2015 r. [48, 50]. Wszyscy otrzymywali lek tak jak wspomniano wcześniej, raz dziennie przez 12 tygodni, czyli podawano im wielokrotną dawkę związku (w przeciwieństwie do poprzedniego badania, gdzie zdrowi mężczyźni otrzymywali pojedynczą dawkę). Dziewięciu pacjentom z tych 13 podano 10 mg RG7800, a czterem placebo. Prawie wszystkie objawy niepożądane zgłaszane przez pacjentów, którym podawano lek miały charakter łagodny lub umiarkowany. Wyjątkiem był jeden pacjent, u którego wzrósł poziom aktywności enzymów wątrobowych. Podobnie jak w przypadku farmakokinetyki

u zdrowych osób dorosłych, RG7800 był wolno wchłaniany u pacjentów z SMA. Stężenia RG7800 w osoczu spadały powoli po przerwaniu leczenia i osiągały u wszystkich pacjentów dolną granicę oznaczalności związku po 4 tygodniach od ostatniej przyjętej dawki [48]. Farmakodynamika również wyglądała podobnie jak u zdrowych osób dorosłych. Poziom mRNA SMN2 wzrósł, a poziom mRNA SMN2Δ7 spadł we krwi pacjentów, którym podano lek (bez zmiany poziomu mRNA SMN1). W efekcie poziomy białka SMN we krwi u tych pacjentów wzrosły nawet dwukrotnie w stosunku do wartości wyjściowych po 12 tygodniach leczenia [46, 48]. Wyniki te potwierdziły założenie o bezpieczeństwie związku RG7800 jako środka terapeutycznego dla pacjentów z SMA oraz potwierdziły dowód jego wpływu na modyfikację splicingu eksonu 7 SMN2 i w konsekwencji na zwiększenie poziomu białka SMN (o pełnej długości) we krwi pełnej. Nieco później rozpoczęto także nabór pacjentów do kohorty 1b, jednak w jej przypadku badania nie ukończono (w przeciwieństwie do kohorty 1a) [48]. Równoległe z badaniem klinicznym prowadzone było bowiem badanie długoterminowej toksyczności przewlekłej RG7800 u małp cynomolgus. Ustalono wówczas, że związek może powodować nieodwracalne zmiany histologiczne w siatkówce. Dlatego postanowiono wstrzymać badanie kliniczne mimo, że poziomy ekspozycji u małp cynomolgus na związek RG7800 były znacznie wyższe niż te osiągnięte w badaniu klinicznym [46]. Dodatkowo w badaniach nieklinicznych wykryto także inne działania niepożądane związku RG7800 takie jak np. interakcja z kanałami potasowymi hERG u małp cynomolgus, a także wywoływanie fosfolipidozy w tkankach szczura [46, 51].

3.2. Odkrycie risdiplamu

W związku z przerwaniem badań klinicznych nad RG7800 skupiono się na poszukiwaniach zamiennika tego związku o lepszym profilu bezpieczeństwa oraz lepszym profilu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym. Uwagę wówczas przykuła klasa pochodnych benzamidu, jednak ostatecznie z nich zrezygnowano. Pochodne te co prawda nie wykazywały w badaniach nieklinicznych efektu fototoksycznego jak związek RG7800, jednak miały od niego słabsze działanie. Dlatego postanowiono powrócić do badań nad serią pirydopirymidynonów, z której wywodzi się RG7800 [46-47]. Przyjęto wówczas strategię takiej modyfikacji tych cząsteczek, aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych takich jak interakcja z kanałem hERG, degeneracja siatkówki oka oraz fosfolipidoza i jednocześnie poprawić skuteczność terapii. Tak więc

optymalizacja serii pirydopiryminydonów koncentrowała się na zmniejszeniu zasadowości, objętości dystrybucji, absorpcji UV, a także na poprawie siły i selektywności względem splicingu SMN2 [46, 51]. Badania wykazały także, że pochodne tej serii były w stanie modyfikować splicing również dla innych genów, w tym dla *FOXM1*, co mogło prowadzić do toksyczności w postaci tworzenia mikrojąder, zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy [51-53]. Z kolei w badaniach nad pierwszym kandydatem klinicznym czyli związkiem RG7800 wykazano, że jego metabolizm RG7800 prowadził do wytworzenia aktywnego metabolitu (10-krotnie silniejszego [zarówno w stosunku do SMN2 jak i FOXM1] od związku wyjściowego), który był w stanie zwiększać aktywność proapoptyczną szczególnie w przypadku dzielących się komórek w tkankach obwodowych bez korzyści ze zwiększonej siły splicingu SMN2 w *OUN*. Dlatego kontynuowano badania mające na celu opracowanie związków o zwiększonej selektywności dla *SMN2* w stosunku do FOXM1 i pozbawionych aktywnych metabolitów [46, 51]. Ostatecznie odkryto risdiplam, który został wybrany do dalszych badań ze względu na połączenie bardzo wysokiej siły działania, dużej selektywności względem splicingu SMN2, silnie obniżonej zasadowości, braku ryzyka fototoksyczności i braku aktywnych metabolitów [46].

3.3. Mechanizm działania risdiplamu

Risdiplam jest podawany doustnie i jak wcześniej wspomniano modyfikuje splicing pre-mRNA *SMN2*. Ma on zdolność do przekraczania bariery krew-mózg i jest przeznaczony do leczenia SMA wywołanego przez białe mutacje genu *SMN1*, które prowadzą do niedoboru białka SMN [17, 20-21]. Model roboczy działania, wynikający z badań nad podobnymi do risdiplamu modyfikatorami splicingu SMN2 polega na tym, że związek wiąże się w dwóch miejscach w eksonie 7 transkryptu SMN2, a mianowicie egzonomym wzmacniaczu splicingu 2 (ESE2) i miejscu splicingowym 5' (5'ss). Wiązanie z 5'ss wzmacnia powinowactwo U1 snRNA do tego miejsca splicingowego, dzięki czemu zwiększa się inkluzja eksonu 7. Uważa się, że interakcja z ESE2 prowadzi do dyslokacji hnRNP G (represor splicing), umożliwiając wiązanie kompleksu U1 snRNP. Powyższe zjawiska prowadzą zatem do produkcji mRNA *SMN2* pełnej długości, rekompensując utratę *SMN1*. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia produkcji funkcjonalnego białka SMN co w leczeniu SMA ma kluczowe znaczenie [54-57]. Na podstawie badań *in vitro* i *in vivo* stwierdzono, że risdiplam może również powodować

alternatywny splicing takich genów jak FOXM1 i MADD, które biorą udział odpowiednio w regulacji cyklu komórkowego i apoptozie co mogło przejawiać się w zdarzeniach niepożądanych (AE) podczas badań na zwierzętach [15, 18]. Risdiplam zwiększał poziom funkcjonalnego białka SMN w ośrodkowym układzie nerwowym i tkankach obwodowych mysich modeli SMA. U mysz SMA Δ 7 leczonych risdiplamem doszło do zależnej od dawki poprawy architektury nerwowo-mięśniowej oraz wzrostu liczby neuronów ruchowych. Myszy te wykazywały także zwiększony przyrost masy ciała i doszło u nich do wydłużenia życia. Według badań dystrybucja risdiplamu w ośrodkowym układzie nerwowym i tkankach obwodowych mysz, szczurów i małp po podaniu jednej lub wielu dawek doustnych lub dootrzewnowych była na dobrym poziomie [15, 46, 56-57].

4. BADANIA KLINICZNE NAD RISDIPLAMEM

Przed rozpoczęciem badań, zostały one zatwierdzone przez komisję etyczną w każdym ośrodku badawczym. Rodzice, opiekunowie lub sami pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniach prowadzonych przez firmę Roche. Same badania odbywają się w zgodzie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej. Niezależny komitet dokonał wstępnej oceny bezpieczeństwa badanego preparatu. Po zakończeniu formalności rozpoczęto proces rekrutacji pacjentów do 4 niezależnych badań: FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH oraz RAINBOWFISH. Każde z tych badań zostało omówione poniżej [58].

4.1. FIREFISH

FIREFISH (NCT02913482) to dwuczęściowe (faza 2/3), wieloośrodkowe i otwarte badanie bezpieczeństwa, a także skuteczności risdiplamu u niemowląt w wieku od 1 do 7 miesiąca życia. Badanie rozpoczęło się w 2016 roku, a planowe zakończenie przypada na rok 2023. Badanie obejmuje dwie części. Część 1. odbywała się w siedmiu ośrodkach w pięciu krajach, a jej celem było określenie dawki, właściwości farmakologicznych i bezpieczeństwa risdiplamu. Do badania zostało zakwalifikowane 21 niemowląt, których masa ciała w momencie rozpoczęcia programu wynosiła ≥ 3 centyla dla wieku [59]. Grupę badawczą podzielono na dwie kohorty: jedną z niską dawką 0,08mg/kg mc./dobę (n=4) i drugą z wysoką dawką 0,2mg/kg mc./dobę (n=17) [59]. Po 4 tygodniach leczenia wzrost stężenia białka SMN1 wynosił średnio 2,1

razy więcej w kohorcie z wyższą dawką, niż na początku badania. Wyniki otrzymane po 12 miesiącach wykazały 90,5% przeżywalności (19/21), a ponadto żadne z pozostałych niemowląt nie utraciło takich zdolności jak połykanie, czy samodzielny oddech. W kohorcie z dużą dawką 33% uczestników (7/21) było w stanie siedzieć samodzielnie przez co najmniej 5 sekund, zgodnie z oceną za pomocą Gross Motor Domain of Bayley Scale for Infant Development (BSID)-III [59]. Po 12 miesiącach stosowania risdiplamu jeden z uczestników był w stanie utrzymać ciężar swojego ciała w pozycji stojącej. Po ponad 23 miesiącach przeżywalność wynosiła 81% (17/21) niemowląt. Uczestnicy, którzy zmarli cierpieli na zaburzenia oddechowe, które naturalnie występują w SMA. W części 2. zastosowano wyższą dawkę, a wzięło w niej udział 41 uczestników. Badanie jest prowadzone w 14 ośrodkach w 10 krajach. Po 12 miesiącach leczenia 29% (12/41) niemowląt było w stanie samodzielnie siedzieć przez przynajmniej 5 sekund, co uznane zostało za kamień milowy w porównaniu do kohorty historycznej [60]. Do kluczowych drugorzędowych wyników należała ocena punktowa uzyskana podczas testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND). Połowa niemowląt uzyskała 40 punktów na możliwe 64, a większość zanotowała progres o co najmniej 4 punkty w stosunku do skali wyjściowej [60]. Końcowy wynik obejmuje ocenę poprawy sprawności motorycznej w kilku czynnościach. Po 24 miesiącach aż do 61% wzrósł odsetek niemowląt, które potrafiły siedzieć samodzielnie przez ≥ 5 sekund. Pozostałe kryteria obejmują między innymi umiejętność stania z podparciem (6/41 uczestników), czołgania się (2/41). Jedno niemowlę było w stanie chodzić trzymając się przedmiotu. Odsetek dzieci, które były w stanie w teście CHOP-INTEND osiągnąć wynik ≥ 40 wzrósł do 76% [57, 61].

4.2. SUNFISH

SUNFISH (NCT02908685) to również wieloośrodkowe, randomizowane badanie, które wykorzystuje próbę podwójnie ślepą, a także kontrolowane placebo i jest dwuczęściowym badaniem fazy 2/3, którego celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej risdiplamu [58]. Do badania zakwalifikowano pacjentów ze zdiagnozowanym SMA typu 2 lub 3. Badanie rozpoczęto w 2016 roku, a jego planowe zakończenie przypada na rok 2023 [62]. Tak jak w badaniu FIREFISH tak i tu badanie zostało podzielone na dwie części. Część 1. objęła 51 uczestników z 4 krajów w wieku od 2 do 25 lat. Pacjentów podzielono na dwie randomizowane grupy, w każdej z nich podawano określoną dawkę risdiplamu lub placebo. Dla pacjentów w wieku 2-11 lat

(n=31) ustalone zostały dawki rzędu 0,02, 0,05, 0,15, 0,25/kg mc, natomiast chorzy w wieku powyżej 11 lat (n=20) otrzymywali dawki 3 i 5 mg/kg mc. Po 12 tygodniowym stosowaniu preparatu osoby otrzymujące placebo zostały przestawione na risdiplam w dawce stosowanej w ich kohorcie. Omawiany lek był dobrze tolerowany w otrzymywanych dawkach, nie wystąpiły działania niepożądane i zanotowano średnio dwukrotny wzrost stężenia białka SMN u pacjentów biorących udział w badaniu [63]. Po 24 miesiącach udało się zebrać dane od 50/51 uczestników. Nastąpiła wyraźna poprawa a w niektórych przypadkach stabilizacja w zakresie pomiaru funkcji motorycznych-32 (MFM32), poprawionego modułu kończyny górnej i rozszerzonej funkcjonalnej skali motorycznej Hammersmitha dla SMA (HFMSE) w porównaniu z danymi historycznymi i grupą placebo z poprzedniego badania klinicznego o podobnej charakterystyce populacji [63-64]. Nastąpił wzrost białka SMN w organizmie średnio 2,5-krotnie w stosunku do stężeń wyjściowych. Część 1 pozwoliła na wyznaczenie odpowiedniej dawki dla pacjentów biorących udział w części 2 i było to 0,25 mg/kg/mc. i 5mg/kg.mc odpowiednio dla osób o wadze <20 kg i >20kg [62]. W części 2 wzięło udział 180 chorych, których podzielono na grupy otrzymujące ustaloną w części 1. dawkę i placebo w stosunku 2:1. Badanie jest prowadzone w 42 ośrodkach w 14 krajach. Po 12 miesiącach wszyscy uczestnicy zaczęli otrzymywać risdiplam przez kolejny rok. Po zakończeniu tej fazy, trwającej 24 miesiące, pacjenci mogą wziąć udział w dalszym badaniu trwającym 3 lata w celu kontynuacji badania otwartego. W ocenie skuteczności sugerowano się wynikiem MFM32, który dla risdiplamu wzrósł średnio o 1,36 z istotną statystycznie różnicą względem kohorty otrzymującej placebo. Aż 70% uczestników wykazało poprawę lub stabilizację wyniku w MFM32. Działania niepożądane które wystąpiły nie wykraczały poza te, które zostały wymienione w „Charakterystyce produktu leczniczego Evrysdi” (omówione w punkcie 4.5.) Nie było przypadków odstąpienia od badania w związku z wystąpieniem działań niepożądanych [57, 65].

4.3. JEWELFISH

JEWELFISH (NCT03032172) jest sponsorowanym przez firmę Roche, obecnie trwającym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem fazy 2 oceniającym bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i farmakodynamikę codziennie podawanego doustnie risdiplamu u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej RG7800 (RO6885247), nusinersen (Spinraza®), olesoksym lub onasemnogen abeparvovec-xioi (Zolgensma®) [57, 66-68]. Badanie rozpoczęto

w marcu 2017 roku, a planowana data jego zakończenia to grudzień 2024 roku [57, 66]. Do badania zarejestrowano 174 pacjentów (w różnej fazie choroby) w wieku od 6 miesięcy do 60 lat, z SMA 1-3. Jeden pacjent wycofał się już na początku badania. Spośród pozostałych pacjentów 13 otrzymywało wcześniej RG7800, 76 otrzymywało nusinersen, 70 otrzymywało olesoksym, a 14 otrzymywało onasemnogen abeparwovek [57, 66-68]. W dniach 11-15 października 2022 roku na międzynarodowym kongresie w Kanadzie zaprezentowane zostały dane z 24 miesięcy leczenia risdiplamem [68]. Po 12 miesiącach leczenia risdiplamem zaobserwowano wzrost (średnio ponad 2-krotny w stosunku do wartości wyjściowej) poziomu białka SMN u pacjentów niezależnie od wcześniejszej przyjmowanego leczenia i poziom ten utrzymał się również po 24 miesiącach [57, 68]. Risdiplam był ogólnie dobrze tolerowany u uczestników i nie zgłoszono w ciągu 12 i 24 miesięcy żadnych zdarzeń niepożądanych mogących prowadzić do wycofania się z badania [15, 68]. Do 3 najczęściej zgłaszanych w ciągu tych 24 miesięcy objawów niepożądanych, które miały charakter umiarkowany należą kolejno gorączka, infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy. Z kolei ogólny wskaźnik przerwania leczenia po tym czasie z różnych powodów był stosunkowo niski i wyniósł około 10 %. Po tych 24 miesiącach zaobserwowano również ustabilizowanie się funkcji motorycznych pacjentów, które oceniano przy wykorzystaniu następujących skal: MFM32 (the 32-item motor function measure), RULM (Revised upper limb module), HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale — Expanded) [68]. Badanie JEWELFISH dostarcza informacji o dwukrotnym wzroście mediany stężenia białka SMN co jest porównywalne z wynikami uzyskanymi w SUNFISH i MOONFISH [57, 72].

4.4. RAINBOWFISH

RAINBOWFISH (NCT03779334) jest również trwającym obecnie, wielośrodkiem, otwartym, jednoramiennym badaniem (od firmy Roche), u niemowląt z przedobjawowym SMA, którego celem jest ocena bezpieczeństwa, skuteczności oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki risdiplamu [57, 69-70]. Badanie rozpoczęło się w sierpniu 2019 roku, a jego zakończenie przewidywane jest na styczeń 2029 roku [57, 69]. Kryterium wiekowym włączenia do niego był wiek poniżej 6 tygodni (przy pierwszej podanej dawce) i dodatkowo niemowlęta te nie mogły wykazywać w punkcie wyjściowym żadnych objawów związanych z SMA [57, 69-70]. Uczestnicy badania otrzymują risdiplam raz dziennie przez 24 miesiące, a następnie wchodzi w otwartą

fazę przedłużenia trwającą co najmniej 36 miesięcy. Docelowo zaplanowano włączyć 25 uczestników co stosunkowo niedawno się udało [57]. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest zdolność do siedzenia bez podparcia przez co najmniej 5 sekund według oceny BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development III) po 12 miesiącach leczenia [57, 70]. Innymi punktami końcowymi są także przeżycie, potrzeba stałej wentylacji, zdolność do samodzielnego połykania, ocena funkcji motorycznych CHOP-INTEND, rozwój objawów SMA i poziom białka SMN we krwi [22, 70]. Analiza danych przeprowadzona została już, gdy do badania włączonych było 12 pacjentów (5 niemowląt z dwiema kopiami *SMN2* i 7 z więcej niż dwiema kopiami *SMN2*). Mediana czasu trwania leczenia w punkcie odcięcia danych wynosiła w 7,4 miesiąca, a pięciu pacjentów (spośród 12) otrzymywało leczenie już przez ponad 12 miesięcy. Wyniki skali HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination- Part 2) dla 4 spośród tych pięciu niemowląt wynosiły maksymalnie 26 punktów, a jedno niemowlę (z dwiema kopiami *SMN2*) było w stanie stać z podparciem i osiągnęło wynik 23 punktów w skali HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination- Part 2). Niemowlęta te osiągnęły także bardzo dobre wyniki funkcji motorycznych w skali CHOP-INTEND. Do zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u trzech niemowląt należały: podwyższony poziom aminotransferaz (ALT i AST) w surowicy, biegunka i przebarwienie skóry, które później jednak ustąpiły. Tak jak wspomniano, powyższe dane dotyczą 5 niemowląt, jednak podstawowa analiza zostanie zakończona wtedy, gdy ostatni uczestnik badania ukończy 12 miesiąc leczenia [57].

4.5. Działania niepożądane risdiplamu

Badanie kliniczne nie wykazały znaczących działań niepożądanych wynikających ze stosowania risdiplamu. Podczas oceny okulistycznej nie znaleziono dowodów wskazujących na ryzyko odklejania siatkówki. Producent leku wskazuje jednak możliwe skutki uboczne występujące podczas stosowania terapii tym preparatem [45]. Są to między innymi biegunka, gorączka, wysypka czy bóle głowy. Niektórzy pacjenci zgłaszali jako działania niepożądane nawracające zapalenia płuc oraz zakażenia dróg moczowych. Nie stanowią one jednak istotnych problemów terapeutycznych i w większości ustępują mimo dalszego stosowania leku [71].

5. WNIOSKI

Trwające badania w kontekście tolerancji, bezpieczeństwa, PD/PK i skuteczności terapeutycznej nie wykazały nieprawidłowości. Te kliniczne badania sugerują, że wzrost stężenia białka SMN obserwowany we krwi pacjentów po leczeniu risdiplamem powinien także odzwierciedlać rzeczywisty wzrost stężenia omawianego białka w OUN, mięśniach i innych tkankach obwodowych. Badania te przyniosły do tej pory satysfakcjonujące wyniki, risdiplam spowodował wyższy odsetek pacjentów, którzy po terapii osiągnęli poprawę rozwoju i funkcji motorycznych. Oczywiście, potrzeba czasu by określić jak przełomowym krokiem w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni było odkrycie i wprowadzenie na rynek risdiplamu oraz by stwierdzić, czy okaże się on lepszy od pozostałych dwóch wprowadzonych na rynek preparatów, jednak wydaje się, że efekty które zostały uzyskane w dotychczasowych badaniach mogą świadczyć o wysokiej skuteczności terapeutycznej i być szansą dla pacjentów cierpiących na SMA.

REFERENCJE

- [1] Munsat TL, Davies KE. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscular Disorders*. 1992;2(5-6):423-428. doi:10.1016/s0960-8966(06)80015-5
- [2] Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, i in. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-635. doi:10.1056/nejmoa1710504
- [3] .Dubowitz V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2009;19(1):69-73. doi:10.1016/j.nmd.2008.10.004
- [4] Russman BS. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946-951. doi:10.1177/0883073807305673
- [5] Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(3):743-766. doi:10.1016/j.pcl.2015.03.010
- [6] Calucho M, Bernal S, Alías L, i in. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases.

- Neuromuscular Disorders. 2018;28(3):208-215. doi:10.1016/j.nmd.2018.01.003
- [7] Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time Light-Cycler PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy. *The American Journal of Human Genetics*. 2002;70(2):358-368. doi:10.1086/338627
- [8] Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(11):6307-6311. doi:10.1073/pnas.96.11.6307
- [9] Singh RN, Howell MD, Ottosen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. 2017;1860(3):299-315. doi:10.1016/j.bbagr.2016.12.008
- [10] Reilly A, Chehade L, Kothary R. Curing SMA: Are we there yet? *Gene Ther*. 2022;30(1-2):8-17. doi:10.1038/s41434-022-00349-y
- [11] Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat*. 2000;15(3):228-237. doi:10.1002/(sici)1098-1004(200003)15:3<228::aid-humu3>3.0.co;2-9
- [12] D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1). doi:10.1186/1750-1172-6-71
- [13] Masson R, Mazurkiewicz-Bęłdzińska M, Rose K, i in. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2022;21(12):1110-1119. doi:10.1016/s1474-4422(22)00339-8
- [14] Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2018;53(1):61-69. doi:10.1177/1060028018789956
- [15] Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020;80(17):1853-1858. doi:10.1007/s40265-020-01410-z

- [16] Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *JND*. 2020;7(1):1-13. doi:10.3233/jnd-190424
- [17] Paik J. Risdiplam: A Review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs*. 2022;36(4):401-410. doi:10.1007/s40263-022-00910-8
- [18] Genentech Inc. Evrysdi™ (risdiplam): US prescribing information. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf. Accessed 24 Aug 2020
- [19] <https://www.fsma.pl/leki/evrysdi/>
- [20] Genentech Inc. Evrysdi® (risdiplam) for oral solution: US prescribing information. 2021. <https://www.gene.com/>.
- [21] Roche Registration GmbH. Evrysdi® (risdiplam) powder for oral solution: EU summary of product characteristics. 2021. <https://www.ema.europa.eu/>
- [22] Kakazu J, Walker NL, Babin KC, i in. Risdiplam for the Use of Spinal Muscular Atrophy. *Orthopedic Reviews*. 2021;13(2). doi:10.52965/001c.25579
- [23] Qiu J, Wu L, Qu R, i in. History of development of the life-saving drug “Nusinersen” in spinal muscular atrophy. *Front Cell Neurosci*. 2022;16. doi:10.3389/fncel.2022.942976
- [24] Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*. 2018;61(1):19-24. doi:10.1111/dmcn.14027
- [25] Singh NK, Singh NN, Androphy EJ, Singh RN. Splicing of a Critical Exon of Human Survival Motor Neuron Is Regulated by a Unique Silencer Element Located in the Last Intron. *Mol Cell Biol*. 2006;26(4):1333-1346. doi:10.1128/mcb.26.4.1333-1346.2006
- [26] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, i in. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*. 2016;388(10063):3017-3026. doi:10.1016/s0140-6736(16)31408-8

- [27] Li Q. Nusinersen as a Therapeutic Agent for Spinal Muscular Atrophy. *Yonsei Med J.* 2020;61(4):273. doi:10.3349/ymj.2020.61.4.273
- [28] Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, Bennett CF, Krainer AR. Antisense Masking of an hnRNP A1/A2 Intronic Splicing Silencer Corrects SMN2 Splicing in Transgenic Mice. *The American Journal of Human Genetics.* 2008;82(4):834-848. doi:10.1016/j.ajhg.2008.01.014
- [29] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, i in. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2016;86(10):890-897. doi:10.1212/wnl.0000000000002445
- [30] Hua Y, Sahashi K, Hung G, i in. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev.* 2010;24(15):1634-1644. doi:10.1101/gad.1941310
- [31] Hua Y, Sahashi K, Rigo F, i in. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature.* 2011;478(7367):123-126. doi:10.1038/nature10485
- [32] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, i in. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2016;86(10):890-897. doi:10.1212/wnl.0000000000002445
- [33] Valori CF, Ning K, Wyles M, i in. Systemic Delivery of scAAV9 Expressing SMN Prolongs Survival in a Model of Spinal Muscular Atrophy. *Sci Transl Med.* 2010;2(35). doi:10.1126/scitranslmed.3000830
- [34] Le TT, McGovern VL, Alwine IE, i in. Temporal requirement for high SMN expression in SMA mice. *Human Molecular Genetics.* 2011;20(18):3578-3591. doi:10.1093/hmg/ddr275
- [35] Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *DDDT.* 2022;Volume 16:1865-1883. doi:10.2147/dddt.s214174

- [36] Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *JCM*. 2020;9(7):2222. doi:10.3390/jcm9072222
- [37] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122952>
- [38] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, i in. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713-1722. doi:10.1056/nejmoa1706198
- [39] Glanzman AM, Mazzone E, Main M, i in. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscular Disorders*. 2010;20(3):155-161. doi:10.1016/j.nmd.2009.11.014
- [40] Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, i in. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric Physical Therapy*. 2011;23(4):322-326. doi:10.1097/pep.0b013e3182351f04
- [41] Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, i in. AVXS-101 (Onasemnogene A베parovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *JND*. 2019;6(3):307-317. doi:10.3233/jnd-190403
- [42] Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, i in. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatric Neurology*. 2019;98:39-45. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005
- [43] Press Release Novartis 2019. [(accessed on 30 May 2020)]; Available online: <https://www.novartis.com/news/media-releases/avaxis-receives-fda-approval-zolgensma-first-and-only-gene-therapy-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-sma>
- [44] Press Release Novartis 2020. [(accessed on 30 May 2020)]; Available online: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/05/19/2035354/0/en/AveXis-receives-EC-approval-and-activates-Day-One-access-program-for-Zolgensma-the-only-gene-therapy-for-spinal-muscular-atrophy-SMA.html>

- [45] Ratni H, Karp GM, Weetall M, i in. Specific Correction of Alternative Survival Motor Neuron 2 Splicing by Small Molecules: Discovery of a Potential Novel Medicine To Treat Spinal Muscular Atrophy. *J Med Chem.* 2016;59(13):6086-6100. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b00459
- [46] Ratni H, Ebeling M, Baird J, i in. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem.* 2018;61(15):6501-6517. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b00741
- [47] Pinard E, Green L, Reutlinger M, i in. Discovery of a Novel Class of Survival Motor Neuron 2 Splicing Modifiers for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Med Chem.* 2017;60(10):4444-4457. doi:10.1021/acs.jmedchem.7b00406
- [48] Kletzl H, Marquet A, Günther A, i in. The oral splicing modifier RG7800 increases full length survival of motor neuron 2 mRNA and survival of motor neuron protein: Results from trials in healthy adults and patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2019;29(1):21-29. doi:10.1016/j.nmd.2018.10.001
- [49] Czech C, Tang W, Bugawan T, i in. Biomarker for Spinal Muscular Atrophy: Expression of SMN in Peripheral Blood of SMA Patients and Healthy Controls. Wishart TM, red. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139950. doi:10.1371/journal.pone.0139950
- [50] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240355>
- [51] Torroba B, Macabuag N, Haisma EM, i in. RNA-based drug discovery for spinal muscular atrophy: a story of small molecules and antisense oligonucleotides. *Expert Opinion on Drug Discovery.* 2022;18(2):181-192. doi:10.1080/17460441.2022.2149733
- [52] Wang X, Xu D, Pei X, i in. CircSKA3 Modulates FOXM1 to Facilitate Cell Proliferation, Migration, and Invasion While Confine Apoptosis in Medulloblastoma via miR-383-5p. *CMAR.* 2020;Volume 12:13415-13426. doi:10.2147/cmar.s272753
- [53] Wang X, Zhong H, Wang L, i in. MiR-29 Induces K562 Cell Apoptosis by Down-Regulating FoxM1. *Med Sci Monit.* 2015;21:3115-3120. doi:10.12659/msm.894554

- [54] Campagne S, Boigner S, Rüdiss S, i in. Structural basis of a small molecule targeting RNA for a specific splicing correction. *Nat Chem Biol.* 2019;15(12):1191-1198. doi:10.1038/s41589-019-0384-5
- [55] Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, i in. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nat Commun.* 2017;8(1). doi:10.1038/s41467-017-01559-4
- [56] Poirier A, Weetall M, Heinig K, i in. Risdiplam distributes and increases <sc>SMN</sc> protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(6):e00447. doi:10.1002/prp2.447
- [57] Markati T, Fisher G, Ramdas S, Servais L. Risdiplam: an investigational survival motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier for spinal muscular atrophy (SMA). *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2022;31(5):451-461. doi:10.1080/13543784.2022.2056836
- [58] Genentech Inc. Evrysdi ® (risdiplam) oral solution: US regulatory information. 2021. <https://www.gene.com/>
- [59] Baranello G, Darras BT, Day JW, i in. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021;384(10):915-923. doi:10.1056/nejmoa2009965
- [60] Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, i in. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 2021;385(5):427-435. doi:10.1056/nejmoa2102047
- [61] FIREFISH Part 2: Efficacy and Safety of Risdiplam (RG7916) in Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (1302), 2020
- [62] Oskoui M, Day JW, Deconinck N, i in. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol.* Published online 3 luty 2023. doi:10.1007/s00415-023-11560-1
- [63] Muntoni F, Bertini E, Comi G, i in. Long-term follow-up of patients with type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA) treated with olesoxime in the OLEOS trial. *Neuromuscular Disorders.* 2020;30(12):959-969. doi:10.1016/j.nmd.2020.10.008

- [64] Ferrantini G, Coratti G, Onesimo R, i in. Body mass index in type 2 spinal muscular atrophy: a longitudinal study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):1923-1932. doi:10.1007/s00431-021-04325-3
- [65] Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, i in. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2022;21(1):42-52. doi:10.1016/s1474-4422(21)00367-7
- [66] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172>
- [67] Chiriboga C, Bruno C, Duong T, i in. SMA - TREATMENT. *Neuromuscular Disorders.* 2021;31:S134-S135. doi:10.1016/j.nmd.2021.07.304
- [68] Chiriboga C, Bruno C, Duong T, i in. P.110 JEWELFISH: 24-month safety, pharmacodynamic and exploratory efficacy data in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam, 11-15 th October, 2022
- [69] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334>
- [70] Finkel R, Farrar M, Vlodavets D, i in. FP.24 RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders.* 2022;32:S85-S86. doi:10.1016/j.nmd.2022.07.183
- [71] Current Summary of Product Characteristics Evrysdi, 2023
- [72] Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, i in. Risdiplam in Patients Previously Treated with Other Therapies for Spinal Muscular Atrophy: An Interim Analysis from the JEWELFISH Study. *Neurol Ther.* 2023;12(2):543-557. doi:10.1007/s40120-023-00444-1

METODY ZAPOBIEGANIA OSTREGO ORAZ PRZEWLEKŁEGO ODRZUCANIA PRZESZCZEPU WĄTROBY - AKTUALNY STAN WIEDZY

Maciej Smreczak, Julia Cieśla, Michał Wilk,
Patrik Walocha, Martyna Szlenk, Aleksandra Spychał

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

Abstrakt: Transplantologia to jedna z najszybciej rozwijających się dziedzin medycyny zajmująca się przeszczepianiem komórek, tkanek i narządów. Transplantacja wątroby na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci przeszła ogromną rewolucję od eksperymentów na modelach psich do uznanej metody leczenia większości postaci niewydolności wątroby u ludzi. Jednakże, wciąż poważnym problemem współczesnej transplantologii jest proces odrzucania przeszczepu, zarówno w postaci ostrej jak i przewlekłej, co stanowi jedną z głównych przyczyn utraty przeszczepionego narządu. Pomimo tego, że przeszczepy allogeniczne wątroby wykazują niskie ryzyko indukcji procesu autoimmunologicznego, to najważniejszą metodą leczenia oraz zapobiegania wystąpienia odrzutów przeszczepów wątroby jest spersonalizowane dawkowanie leków immunosupresyjnych. Rozsądne stosowanie immunosupresji oparte na kompleksowej ocenie stanu klinicznego ma kluczowe znaczenie dla długoterminowych wyników i jakości życia pacjenta poddanego procedurze przeszczepienia wątroby. Optymalne dostosowanie IS stanowi balans między ryzykiem uszkodzenia narządu w wyniku odrzucenia a działaniami niepożądanymi wynikającymi ze stosowanego leczenia. W poniższej pracy zebrano doniesienia dotyczące patofizjologii ostrego oraz przewlekłego odrzutu oraz ich podtypów. Ponadto, opisano dotychczas stosowane schematy leczenia i zapobiegania odrzutu wątroby oraz przedstawiono nowoczesne metody, które stanowią obiecującą perspektywę współczesnej terapii odrzucania przeszczepów wątroby.

Słowa kluczowe: wątroba, transplantacja, immunosupresja, odrzucenie, przeszczep

Abstract: Transplantology is one of the fastest developing fields of medicine that deals with the transplantation of cells, tissues and organs. Liver transplantation has undergone a huge revolution over the past decades from experiments on canine models to a recognized treatment for most forms of liver failure in humans. However, a serious problem of modern transplantology

is still the process of transplant rejection, both in acute and chronic type, which is one of the main causes of transplanted organ loss. Despite the fact that allogeneic liver transplants pose a low risk of inducing an autoimmune process, the most important method of treatment and prevention of liver transplant rejection is still personalized dosing of immunosuppressive drugs. The optimal use of immunosuppression based on a comprehensive clinical assessment is vital for the long-term outcome and quality of life of the liver transplant patient. Optimal adjustment of the immunosuppression is a balance between the risk of organ damage due to rejection and the side effects of the treatment used. The following paper summarizes reports on the pathophysiology of acute and chronic rejection and their subtypes. In addition, the previously used schemes of treatment and prevention of liver rejection are described as well as modern methods are presented, which are the promising perspective for modern liver transplant rejection therapy.

Key words: liver, transplantation, immunosuppression, rejection, graft

WSTĘP

Transplantologia to jedna z najszybciej rozwijających się dziedzin medycyny, zajmująca się przeszczepianiem komórek, tkanek i narządów. Znajduje to potwierdzenie w rozwoju transplantacji wątroby, która w ostatnich dziesięcioleciach przeszła ogromną rewolucję od eksperymentu do uznanej metody leczenia większości rodzajów niewydolności wątroby, jak również raka wątrobowokomórkowego u dzieci oraz dorosłych. Pierwsze zarejestrowane próby przeszczepu wątroby sięgają do roku 1952, kiedy to Vittorio Staudacher, profesor chirurgii Uniwersytetu w Mediolanie opublikował serię prac eksperymentalnych, w których znajdował się szczegółowy opis techniki przeszczepu wątroby u psa. Opis ten posiadał podobną do dzisiejszych standardów procedurę hepatektomii u biorcy oraz dawcy, jednak sama procedura przeszczepu znacznie różniła się od obecnej praktyki [1]. Za pioniera przeszczepów wątroby uważa się jednak Thomasa Starzla, który od 1958 roku przeprowadził kilkanaście operacji transplantacji wątroby na psach, zakończonych sukcesem - najdłuższe przeżycie po umieszczeniu homoprzeszczepu wyniosło 21 dni [2]. Dzięki eksperymentom przeprowadzonym na modelach zwierzęcych zostały stworzone podstawy nowoczesnej transplantologii wątroby u ludzi, które wykorzystywane są do dnia dzisiejszego [3]. W roku 1963 Thomas Starzl wykonał pierwszy przeszczep wątroby u człowieka. Pacjentem był 3 letni chłopiec, u którego zdiagnozowano wrodzoną atrezję dróg żółciowych, hepatosplenomegalię, żółtaczkę oraz wodobrzusze. Niestety, pacjent zmarł na stole operacyjnym 4 godziny po rewaskularyzacji homograftu z powodu wykrwawienia. Jeszcze w tym samym roku Starzl przeprowadził dwie operacje przeszczepu

wątroby na starszych pacjentach – 48 letnim mężczyźnie, u którego wskazaniem do przeszczepu był pierwotny wątrobiak i marskość Laenneca oraz 67 letnim mężczyźnie z powodu postępującej żółtaczki. Pacjenci ci po operacji przeszczepu przeżyli jeszcze odpowiednio 22 dni oraz 7,5 dnia. W obu przypadkach przyczyną zgonu była zatorowość płucna [4]. Wszystkim pacjentom operowanym przez Starzla dawcę wybrano na podstawie zgodności grup krwi dawcy i biorcy. Należy zaznaczyć, że przeszczepy te wykonane zostały jeszcze przed wprowadzeniem cyklosporyny do leczenia immunosupresyjnego [5]. W tym czasie do zapobiegania odrzucenia przeszczepu Starzl używał dostępnej wówczas azatiopryny oraz prednizolonu [4]. Dopiero w 1979 roku, kiedy po raz pierwszy cyklosporyna została wprowadzona do leczenia immunosupresyjnego zabiegu transplantacji wątroby oraz potwierdzona została jej wysoka skuteczność immunosupresyjna [6], doszło do wzrostu liczby przeprowadzanych transplantacji wątroby [7, 8]. Zastosowanie cyklosporyny pozwoliło na zmniejszenie działania toksycznego leku i wystąpieniu ciężkich infekcji oportunistycznych w porównaniu z wcześniej stosowaną w tym celu azatiopryną [7]. Do 1989 roku Starzl odnotował prawie 1200 operacji przeszczepu wątroby po których roczne przeżycie pacjentów sięgało aż 73%, a pięcioletnie 64% [6]. Były to znacznie lepiej rokujące wyniki niż te, które uzyskiwano po farmakoterapii prednizonolem oraz azatiopryną. W 1990 roku Starzl zgłosił pierwsze użycie takrolimusu jako środka immunosupresyjnego u pacjentów poddanych operacji przeszczepu wątroby, u których do odrzucenia przeszczepu doszło po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia immunosupresyjnego. Potwierdzenie skuteczności takrolimusu pozwoliło na przeprowadzenie liczniejszych badań nad jego wykorzystaniem jako głównego leku immunosupresyjnego w przeszczepie wątroby [6].

W Polsce pierwsze doniesienie związane z operacją przeszczepu wątroby zostało opublikowane w 1972 roku przez Waldemara Olszewskiego i dotyczyło badań doświadczalnych na psach oraz zawierało ocenę przechowywania narządu i analizę objawów odrzucania wątroby po przeszczepieniu [9]. Jednakże dopiero w 1987 roku podjęto pierwsze próby przeszczepu wątroby u ludzi – w pierwszym przypadku chory zmarł tuż po operacji, a w drugim pacjent przeżył 8 dni [9]. Pierwsza udana transplantacja wątroby przeprowadzona została w roku 1990 przez Piotra Kalicińskiego, w Klinice Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu – Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. Wraz z postępem nauk medycznych, rozwojem technik chirurgicznych, leczenia immunosupresyjnego oraz lepszym zabezpieczeniem i przechowywaniem narządów coraz więcej klinik w Polsce (Wrocław

1993, Katowice 2005, Bydgoszcz 2017, Gdańsk 2018) wprowadzało operację przeszczepu wątroby [9]. W Polsce w latach od 1987- 2019 ogółem wykonano 4 857 operacji przeszczepu wątroby [10]. Za przykład potwierdzający skuteczny rozwój transplantologii w Polsce można podać przeprowadzoną 11 września 2019 roku w Zabrzju jednoczesną transplantację wątroby oraz obu płuc u 21-letniego pacjenta chorego na mukowiscydozę [12].

ZGŁOSZENIE BIORCY DO PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY W TRYBIE PILNYM						
Data zgłoszenia do TxW w trybie PILNYM				godzina		
Data ostatniej aktualizacji				godzina		
Ośrodek Transplantacyjny						
Tel. komórkowy koordynatora tx						
Tel. lekarza dyżurnego ośrodka				Fax ośrodka		
BIORCA						
Nazwisko i imię						
Rozpoznanie						
PESEL		Grupa krwi		Rh		
Wiek		Masa ciała		Wzrost		
I. Kryteria King's College w przypadku zatrucia paracetamolem						
pH > 7,3 (niezależnie od stopnia encefalopatii)		lub		PT > 100 sek. (Q<20%, INR>4) oraz kreatyninemia >3,4 mg/dl oraz stopień encefalopatii III lub IV		Kryteria spełnione? TAK / NIE
Wyniki badań i informacje niezbędne do przeprowadzenia kwalifikacji wg ww. kryteriów						
pH =	PT =sek	Wsk. Q =%	INR =	Kreatynina = mg/dl	Stopień encefalopatii –	
II. Kryteria King's College w pozostałych przypadkach (ale nie zakażenia wirusowe)						
PT > 100 sek. (Q<20%, INR>4) niezależnie od stopnia encefalopatii		lub		Dowolne 3 z poniższych kryteriów (niezależnie od stopnia encefalopatii): - wiek < 10 lub > 40 lat - bilirubinemia całk. > 17,5 mg/dl - pojawienie się żółtaczki > 7 dni przed wystąpieniem encefalopatii - PT > 50 sek (Q<30%) - przyczyna ostrej niewydolności wątroby: NANB hepatitis, zatrucie halotanem		Kryteria spełnione? TAK / NIE
Wyniki badań i informacje niezbędne do przeprowadzenia kwalifikacji wg ww. kryteriów						
PT =sek	Wsk. Q =%	INR =	Wiek lat	Bilirubina całk. = mg/dl	Data pojawienia się żółtaczki	Data wystąpienia encefalopatii
Przyczyna ostrej niewyd.						
III. Kryteria Clichy dla ostrej niewydolności wątroby w przebiegu zakażeń wirusowych						
Encefalopatia stopień III/IV		oraz		Czynnik V ≤ 20% dla biorców < 30 lat lub Czynnik V ≤ 30% dla biorców ≥ 30 lat		Kryteria spełnione? TAK / NIE
Wyniki badań i informacje niezbędne do przeprowadzenia kwalifikacji wg ww. kryteriów						
Stopień encefalopatii		Czynnik V		Wiek		
IV. Kryterium ostrej niewydolności przeszczepu (do 14 dni po przeszczepieniu)						
Data przeszczepienia:					Kryterium spełnione? TAK / NIE	
AKCEPTOWANI DAWCY						
Uwagi		Wiek		Masa ciała		Grupa krwi
Lekarz zgłaszający (podpis i pieczęć)						

Ryc.1 Karta zgłoszenia biorcy do pilnego przeszczepu wątroby - źródło: <https://www.poltransplant.org.pl/alokacja2.html#watroba2018&gsc.tab=0>

Do typów odrzutów wątroby zaliczyć można odrzucanie za pośrednictwem limfocytów T (ang. *T cell mediated rejection*, TCMR) oraz odrzucenie za pośrednictwem przeciwciał (ang. *antibodies mediated rejection*, AMR). Celem artykułu jest przedstawienie najnowszych danych dotyczących schematów leczenia oraz podsumowanie rodzajów metod stosowanych w celu leczenia ostrego i przewlekłego odrzucenia wątroby w powiązaniu z patomechanizmami odrzucania wątroby po przeszczepieniu.

1. MECHANIZMY PRZEWLEKŁEGO ODRZUCENIA PRZESZCZEPU WĄTROBY

1.1. Rozpoznanie i klasyfikacja przewlekłego odrzucenia przeszczepu

Przewlekłe odrzucenie przeszczepu allogenicznego, któremu ulegają przeszczepiane narządy. Serce i nerki w 5% zostają odrzucone w ciągu roku od zabiegu [13]. Przeszczepy allogeniczne wątroby również ulegają sukcesywnemu uszkodzeniu, jednak w mniejszym stopniu niż wyżej wymienione organy [13, 14]. Odsetek utraconych przeszczepów z powodu odrzucenia ostrego stale zmniejsza się dzięki wprowadzaniu nowych leków i schematów leczenia immunosupresyjnego - ich częstość spadła poziomu poniżej 10%. Zmniejszenie nie uległa jednak częstość występowania odrzucenia przewlekłego. Należy mieć na uwadze, że wystąpienie wcześniejszych ostrych epizodów odrzucania istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia odrzucenia przewlekłego [13].

Przewlekłe odrzucenie (*ang.chronic rejection*, CR) przeszczepu allogenicznego wątroby to uszkodzenie miększu o podłożu immunologicznym, w efekcie, którego dochodzi do uszkodzenia naczyń i dróg żółciowych [15, 16]. Częstość jego występowania w ostatnich latach spada, ze względu na wprowadzenie silnych schematów immunosupresyjnych [15]. Leczenie CR jest możliwe tylko w jego wczesnych fazach, dlatego konieczna jest szybka diagnoza, ponieważ w późniejszych etapach może dojść do nieodwracalnego uszkodzenia przeszczepu, co może prowadzić do konieczności retransplantacji [13, 15, 16]. CR występuje w następstwie aktywacji układu immunologicznego gospodarza przeciwko alloprzeszczepowi wątroby, poprzez dwa kolejno wymienione mechanizmy [13]. Pierwszym mechanizmem przewlekłego odrzucenia przeszczepu wątroby jest odrzucenie za pośrednictwem przeciwciał (*ang.antibody-mediated chronic rejection -AMCR*). Ten typ odrzucania rzadko dotyczy przeszczepów wątroby, a jego mechanizmy nadal nie są jasne [14]. Drugim typem przewlekłego odrzucenia przeszczepu wątroby jest odrzucenie

za pośrednictwem limfocytów T (*ang. T-cell mediated chronic rejection - TCM-CR*), których celem są wszystkie komórki jądrowe w wątrobie, w tym hepatocyty, śródbłonek naczyń wrotnych i drogi żółciowe [15, 17]. Należy nadmienić, iż przeszczepy allogeniczne wątroby wykazują niskie ryzyko indukcji procesu autoimmunologicznego, są uprzywilejowane immunologicznie oraz mimo pozytywnej próby krzyżowej i niezależnie od dopasowania HLA charakteryzują się wysokim odsetkiem powodzenia operacji. Przeszczep wątroby w porównaniu do przeszczepów innych narządów wymaga mniejszej ilości terapii indukcyjnej i podtrzymujących silnych schematów immunosupresyjnych; cechy CR są niskie nawet gdy schematy immunosupresyjne są zminimalizowane bądź nieobecne [14, 15].

Grupa Robocza Banff - międzynarodowy panel ekspertów, wprowadziła wytyczne dotyczące diagnozy odrzucenia przewlekłego alloprzeszczepu wątroby [16]. Zgodnie ze schematem Banff przewlekłe odrzucenie dzieli się na wczesne oraz późne. Rozróżnienie to jest istotne z punktu widzenia klinicznego, ponieważ odrzucenie przewlekłe wczesne jest potencjalnie odwracalne, podczas gdy odrzucenie późne jest procesem nieodwracalnym i najczęściej wymagana jest ponowna transplantacja narządu.

Tabela 1. Schemat Banff do diagnozy/oceny przewlekłego odrzucenia, źródło: zapożyczony z Koo et. al. 2018.

STRUKTURA	WCZESNE CHRONICZNE ODRZUCENIE	PÓŹNE CHRONICZNE ODRZUCENIE
Drogi żółciowe małe (< 60 μm)	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany zwyrodnieniowe obejmujące większość przewodów Ubytek dróg żółciowych w <50% dróg wrotnych 	<ul style="list-style-type: none"> Utrata ≥50% dróg wrotnych Zmiany zwyrodnieniowe pozostałych dróg żółciowych
Końcowe żyłki wątrobowe i hepatocyty strefy 3	<ul style="list-style-type: none"> Okolozylne zapalenie jednojądrzaste Martwica i stan zapalny strefy litycznej 3 Łagodne zwłóknienie okolozylne 	<ul style="list-style-type: none"> Zmienny stan zapalny Zatarcie ogniskowe Umiarkowane do ciężkiego (pomostowe) zwłóknienie
Tętniczki wątrobowe przewodu wrotnego	<ul style="list-style-type: none"> Sporadyczna utrata obejmująca <25% dróg wrotnych 	<ul style="list-style-type: none"> Utrata obejmująca > 25% dróg portalowych
Inny	<ul style="list-style-type: none"> Tak zwane przejściowe zapalenie wątroby z plamistą martwicą hepatocytów 	<ul style="list-style-type: none"> Sinusoidalne nagromadzenie komórek piankowatych i cholestaza
Duże gałęzie tętnicy wątrobowej okołownękowej	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie błony wewnętrznej Ogniskowe osadzanie się komórek piankowatych bez zwężenia w świetle naczynia 	<ul style="list-style-type: none"> Zwężenie światła przez komórki piankowate błony wewnętrznej Hiperplazja włóknista błony wewnętrznej
Duże przewody żółciowe okołownękowe	<ul style="list-style-type: none"> Uszkodzenia zapalne i ogniskowe odkładanie się komórek piankowatych 	<ul style="list-style-type: none"> Zwłóknienie ścienne

1.2. Patomechanizm przewlekłego odrzucenia przeszczepu

Patofizjologia przewlekłego odrzucenia przeszczepu wątroby jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana. W procesie przewlekłego odrzucenia biorą udział zarówno czynniki nieimmunologiczne, jak i immunologiczne, w tym reakcje immunologiczne o charakterze komórkowym czy humoralnym.

Głównym mechanizmem immunologicznym w przewlekłym odrzuceniu przeszczepu jest reakcja o charakterze humoralnym, przypominająca procesy zachodzące w AMR (*ang. Antibody-mediated rejection - AMR*) w ostrym odrzuceniu przeszczepu [18, 19]. Celem przeciwciał powstałych w wyniku odpowiedzi immunologicznej biorcy są głównie ściany średnich i dużych naczyń krwionośnych, których uszkodzenie prowadzi do niedokrwienia i w efekcie do destrukcji mięszu narządu [13, 20, 21]. Mechanizm ten polega na prezentacji przez komórki dendrytyczne biorcy, zwane także komórkami prezentującymi antygen APC (*ang. antigen presenting cells - APC*), antygenów dawcy i prezentacji ich subpopulacji limfocytów pomocniczych Th, które aktywują odpowiedź komórkową i humoralną. Proces ten jest zdeterminowany wzrostem aktywności komórek prezentujących antygen APC oraz komórek śródbłonna naczyń krwionośnych przeszczepu, w wyniku czego dochodzi do efektywniejszej prezentacji antygenów MHC typu I i II oraz sekrecji chemokin oraz cytokin prozapalnych [22]. Uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne czy wcześniejsze, odwracalne, ostre odrzucenie są czynnikami wpływającymi na zwiększoną aktywność wyżej wymienionych komórek, lecz korelacja pomiędzy epizodami ostrego odrzucenia przeszczepu a rozwinięciem się przewlekłego odrzucenia nie jest do końca jasna. Oba stany prowadzą do aktywacji prozapalnych szlaków sygnałowych, prowadząc tym samym do zwiększonej syntezy czynników adhezyjnych oraz czynników prozapalnych, co prowadzi do utrzymywania się stanu zapalnego na drodze dodatniego sprzężenia zwrotnego, co w efekcie prowadzi do uszkodzenia komórek [21].

Wzmocniona prezentacja alloantygenów skutkuje pobudzeniem populacji limfocytów Th2 CD4+ biorcy na drodze bezpośredniej i pośredniej, która ma większe znaczenie w odrzuceniu przewlekłym. Droga bezpośrednia opiera się głównie na prezentacji HLA przy udziale komórek APC dawcy, natomiast pośrednia polega na aktywacji limfocytów poprzez komórki APC biorcy [22, 23]. Aktywowane limfocyty CD4+ wydzielają cytokiny takie jak IFN- γ , limfotoksynę, IL-4, IL-5, IL-10 czy IL-13. Wyżej wymienione cząsteczki stanowią sygnały, warunkujące ograniczenie różnicowania niektórych populacji limfocytów z jednoczesnym pobudzeniem populacji limfocytów CD8+

cytotoksycznych, limfocytów B oraz innych komórek leukocytarnych takich jak makrofagi czy komórki NK [13, 19]. Najszybszy mechanizm efektorowy wykazują dwie ostatnie z wymienionych populacji leukocytów. Komórki NK syntetyzują liczne czynniki prozapalne jak TNF- α , IL-1 czy IFN- γ , podtrzymując stan zapalny poprzez silną aktywację limfocytów cytotoksycznych CD8+ oraz pobudzenie limfocytów B do proliferacji i syntezy alloprzeciwciał. Ponadto komórki te wydzielają perforyny oraz granzymy, bezpośrednio uszkadzając śródbłonek naczyń [19, 24]. Makrofagi są źródłem cytokin i czynników wzrostowych, które rozpoczynają inicjację końcowego procesu przewlekłego odrzucenia, czyli włóknienia, poprzez stymulowanie fibroblastów do różnicowania się w miofibroblasty [25], które migrują do błony wewnętrznej. Wraz z nimi przechodzą również makrofagi wypełnione lipidami, które w preparatach histologicznych odpowiadają komórkom piankowatym [13]. Z kolei limfocyty B pod wpływem sygnałów aktywacji syntetyzują alloprzeciwciała, które wiążąc antygeny prowadzą do aktywacji kaskady szlaków dopełniacza z pobudzeniem szlaków krzepnięcia krwi i fibrynolizy [18, 26]. Skutkiem tych zmian jest przebudowa ścian naczyń z pogrubieniem śródbłonna, restrykcją mięśni gładkich naczyń i przebudową przydanki. Konsekwencją tych zmian strukturalnych są zaburzenia przepływu i niedokrwienie mięszu narządu [13]. Wyżej opisanym zmianom naczyniowym towarzyszy zaburzona równowaga między procesami profibrynogennymi a antyfibrynogennymi, które stanowią odpowiedź na nawracające uszkodzenia mięszu wątroby. Za indukcję wspomnianego procesu są głównie odpowiedzialne komórki Kupffera, komórki dendrytyczne i makrofagi, które wydzielają czynniki TGF- β , VEGF czy IFN- λ , pobudzające miofibroblasty do syntezy składników ECM. Włóknienie jest procesem nieodwracalnym i prowadzi do trwałego uszkodzenia mięszu przeszczepionego narządu [25, 27].

1.3. Możliwe powikłania przewlekłego odrzucenia przeszczepu

Przewlekłe odrzucanie przeszczepu wątroby jest rzadkie i zwykle diagnozowane dopiero w końcowej fazie. Skłonność do chronicznego odrzucenia wynika z nawracającego i niesteroidowrażliwego ostrego odrzucenia, wcześniejszego odrzucenia przewlekłego oraz nieodpowiedniej terapii immunosupresyjnej [28]. Na podłożu mechanizmów immunologicznych chronicznego odrzucenia przeszczepu mogą się rozwijać poniższe zaburzenia:

Idiopatyczne zapalenie wątroby po przeszczepieniu (ang. *idiopathic post-transplantation hepatitis, IPTH*) identyfikuje się u 5-85% dorosłych i 32-97%

dzieci z prawidłowymi parametrami biochemicznymi. Termin ten obejmuje niewyjaśnione wrotne i/lub zrazikowe zmiany zapalne w alloprzeszczepie [27]. Definicja ta obejmuje także przewlekłe zapalenie wątroby po przeszczepie, które można zdiagnozować po wykluczeniu innych przyczyn, na przykład o podłożu wirusowym. Ogólne rokowanie IPTH nie jest jasne, niektóre badania opisują progresję do marskości wątroby nawet w 50% przypadków [28]. Często obserwowane cechy patologiczne w IPTH to jednojądrzaste (limfocyty, histiocyty i niektóre komórki plazmatyczne) nacieki zapalne w obrębie naczyń wrotnych związane z brakiem istotnego uszkodzenia dróg żółciowych lub zapaleniem żył wrotnych [27].

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby *de novo* (*ang. de novo autoimmune hepatitis, dnAIH*) - najczęściej po transplantacji wątroby u dzieci (5–10%), rzadziej u dorosłych (< 5%), klinicznie przypomina autoimmunologiczne zapalenie wątroby po przeszczepie z naciekami z komórek limfoplazmatycznych, interfejsowym zapaleniem wątroby i dodatnimi autoprzeciwciałami. Jeśli powodem przeszczepu było autoimmunologiczne zapalenie wątroby, to dnAIH jest określane jako nawrót choroby podstawowej [27, 28].

Nawracające autoimmunologiczne zapalenie wątroby to ponowne pojawienie się w przeszczepionym narządzie choroby, przez którą dokonano transplantacji. Jest to postępujący proces zapalny o nieznannej etiologii, przejawiający się podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych i całkowitym stężeniem IgG. Serologicznie charakteryzuje się obecnością autoprzeciwciał nieswoistych dla narządu, natomiast histologicznie naciekami komórek plazmatycznych okołowrotnie [29]. Długotrwałe zwłóknienie alloprzeszczepu wątroby jest wywołane odkładaniem się białek macierzy oraz kolagenu w narządzie. W następstwie chronicznego uszkodzenia dochodzi do aktywacji komórek gwiazdzistych wątroby i fibroblastów wrotnych, co zwykle skutkuje utratą przeszczepu [27, 29].

2. MECHANIZM OSTREGO ODRZUCENIA PRZESZCZEPU WĄTROBY

Procesem znacząco ograniczającym funkcjonalność przeszczepu oraz predysponującym do rozwoju ostrego odrzucenia jest uraz niedokrwienno-reperfuzyjny wątroby. Jest to bezpośrednie uszkodzenie niedokrwienne narządu, które można sklasyfikować na uszkodzenie zimne, mające miejsce w trakcie transportu narządu oraz na uszkodzenie ciepłe, mające miejsce przy pobraniu narządu po śmierci krążeniowej dawcy [30, 31]. Niedokrwienie skutkuje

wyczerpaniem zapasów komórkowego ATP, nagromadzeniem sodu i obrzękiem komórek. Zmiany dotyczą komórek śródbłonka naczyń przeszczepu, hepatocytów lub komórek Kupffera. W przypadku komórek śródbłonka dochodzi do wzmożonej ekspresji czynników adhezyjnych międzykomórkowych (ICAM) oraz antygenów zgodności tkankowej MHC typu I i typu II. W odpowiedzi na postępujące uszkodzenie komórek hepatocytów oraz komórek śródbłonka dochodzi do uwolnienia znacznej ilości cząsteczek molekularnych związanych z uszkodzeniem DAMPs (*ang.damage-associated molecular patterns -DAMPs*) m.in.: białek szoku cieplnego, kwasu moczowego czy HMGB1 (*ang.high-mobility group box 1 - HMGB1*), aktywujących układ dopełniacza i komórki Kupffera do syntezy czynników chemotaktycznych [30, 32]. Aktywowane komórki Kupffera, będące makrofagami rezydującymi w wątrobie, uwalniają cytokiny prozapalne głównie IL-1 β , IL-6 czy TNF- α oraz indukują syntezę czynników chemotaktycznych, co skutkuje wytworzeniem w wątrobie środowiska prozapalnego [33].

Do ostrego odrzucenia przeszczepu może dojść w wyniku uruchomienia dwóch mechanizmów: częstszego odrzucenia T-komórkowego TCMR (*ang.T-cell mediated rejection - TCMR*) i rzadszego odrzucenia za pośrednictwem przeciwciał AMR (*ang.antibodies mediated rejection - AMR*) [34].

Rozwój ostrego odrzucenia na drodze TCMR rozpoczyna się od aktywacji ekspresji cząsteczek MHC, do których zaliczamy antygeny HLA klasy I, prezentowane na wszystkich komórkach jądrzastych i odpowiadające za aktywację limfocytów CD8+ oraz antygeny HLA klasy II prezentowane na komórkach hepatocytów, śródbłonka naczyń i nabłonka dróg żółciowych, warunkujące aktywację limfocytów CD4+ [31, 34, 35]. Podstawowym typem komórek odpowiedzialnych za prezentację powyższych alloantygenów są komórki dendrytyczne układu APC, zlokalizowane wokół naczyń wątrobowych i w żyłach wrotnych. Komórki w warunkach pobudzenia, zwiększają ekspresję powierzchniowych czynników adhezyjnych i ulegają mobilizacji, kierując się do obwodowej tkanki limfatycznej, gdzie następnie dojrzewają oraz są aktywowane [31, 32]. W tkankach obwodowych dochodzi do zaprezentowania alloantygenów limfocytom T biorcy na drodze trzech możliwych mechanizmów: bezpośredniego, półbepośredniego i pośredniego [36]. Największe znaczenie w ostrym odrzuceniu ma mechanizm bezpośredni, zazwyczaj zachodzący najszybciej i najczęściej, opierający się na rozpoznaniu alloantygenów przez limfocyty T biorcy bezpośrednio z komórek dawcy, gdzie limfocyty CD8+ rozpoznają je z komórek prezentujących antygen APC, a limfocyty CD4+ z komórek alloprzeszczepu. Rzadziej zachodzące mechanizmy pośrednie

i półbezpośrednie opierają się na prezentacji alloantygenów przez komórki APC biorcy, które uzyskują je drogą wychwyty cząsteczek uwolnionych w wyniku apoptozy (droga pośrednia), albo uzyskują prezentowane alloantygeny od komórek APC dawcy drogą kontaktu komórka-komórka (droga półbezpośrednia) [37, 39]. Dodatkowymi czynnikami zaangażowanymi w aktywację prozapalnych szlaków sygnałowych są receptory Toll-podobne TLR (*ang. toll-like receptor, TLR*), zwłaszcza podtypu TLR2 oraz TLR4, których ekspresja zostaje gwałtownie wzmożona pod wpływem wcześniej wymienionych czynników DAMPs, w efekcie czego dochodzi do kaskady reakcji aktywujących transkrypcję chemokin i cytokin, wzmacniających reakcję zapalną [31, 40]. Wyżej opisane procesy prowadzą do różnicowania się limfocytów CD8+ do populacji limfocytów cytotoksycznych Tc oraz aktywacji limfocytów CD4+ z różnicowaniem do populacji limfocytów Th1, Th2, Th17 oraz limfocytów regulatorowych Treg [32, 41]. Tak aktywowane limfocyty migrują do narządu docelowego jakim jest wątroba, dzięki powstającym w prozapalnym środowisku cząsteczkom chemotaktycznym [31].

Dodatkowo, sygnały prozapalne aktywują komórki nieswoiste, takie jak komórki NK, eozynofile, makrofagi, neutrofile oraz komórki limfocytów CD8+ i CD4+ [32, 42, 43]. Prowadzi to do infiltracji narządu i jego dalszego uszkodzenia. Obraz stanu zapalnego jest w dużej mierze zdominowany przez limfocyty Tc CD8+, odpowiedzialne za śmierć komórek przeszczepu poprzez dwa mechanizmy: uwalnianie zawartości ziaren cytolitycznych, zawierających granzym i perforynę oraz indukcję apoptozy poprzez interakcję Fas/FasL. Ponadto limfocyty Tc uwalniają duże ilości IFN γ odpowiedzialnego za pobudzenie komórek Th1, które drogą sprzężenia dodatniego pobudzają ponownie limfocyty Tc [31,39,41]. Jednakże najbardziej znaczący udział w rozwoju TCMR przypisuje się subpopulacji limfocytów Th1, produkujących m.in. IL-2 oraz IFN γ . Interferon γ posiada wyżej wymienioną funkcję stymulacji aktywności komórek limfocytów Tc. Cząsteczka ta ponadto stymuluje proliferację i aktywację makrofagów i monocytów, zwiększa ekspresję układów MHC oraz pobudza komórki limfocytów B. Z kolei IL-2 pobudza namnażanie i aktywność komórek limfocytów Tc i limfocytów B [35, 38]. Limfocyty CD4+ odgrywają decydującą i główną rolę w rozwoju ostrego odrzucenia przeszczepu. Limfocyty Th17 wydzielają IL-17, odpowiedzialną za stymulację syntezy chemokin i cytokin rekrutujących neutrofile i monocyty. Zupełnie odmienna jest natomiast rola limfocytów Th2 i Treg wykazujących działanie przeciwzapalne, wydzielając IL-4 oraz IL-10 [31, 32]. Ważną rolę w rozwoju ostrego odrzucenia wykazują także komórki NK, ponieważ podejrzewa się

ich działanie zarówno prozapalne jak i przeciwzapalne. Ich działanie zapalne opiera się na współdziałaniu w indukcji apoptozy komórek, poprzez wydzielanie perforyn i granzymów, jak również na wydzielaniu IFN- γ i TNF- α pobudzających dalszy proces zapalny. Z drugiej strony, sugeruje się także ich rolę w indukcji tolerancji przeszczepu, gdyż są w stanie zabijać komórki dendrytyczne dawców, uniemożliwiając prezentację bezpośrednią alloantygenów [31, 32, 38]. Powyższe zmiany zapalne prowadzą do rozwoju triady objawów, do których zaliczamy: zapalenie wrotne, zapalenie dróg żółciowych i zapalenie żyłne. Rozpoznanie dwóch z przedstawionych objawów pozwala na rozpoznanie ostrego odrzucenia przeszczepu. W cięższych przypadkach dodatkowo rozwijają się centralnoznaczikowe zmiany martwicze, które wraz z triadą są określane jako centralne zapalenie okołonaczyniowe. Rzadziej dochodzi do rozwoju zapalenia tętnic, arteropatii zarostowej oraz zniszczenia przewodów żółciowych. Zmiany te oceniane są za pomocą systemu klasyfikacji Banffa oraz przy wykorzystaniu punktowego Indeksu Aktywności Odrzucenia. [20, 34, 44].

Drugą rzadszą postacią odrzucenia przeszczepu jest postać AMR związana z niezgodnością grup AB0, przeciwciałami antydromowymi lub przeciwciałami powstałymi de novo po transplantacji [34]. Postać ta występuje głównie u pacjentów, u których doszło już do odrzucenia przeszczepu i najczęściej wiąże się z gorszym rokowaniem [32]. Produkcja przeciwciał jest możliwa dzięki zaprezentowaniu alloantygenów komórkom B, które w obecności cząsteczek zapalnych syntetyzują przeciwciała. Typowo są skierowane w kierunku antygenów HLA typu I oraz typu II, znajdujących się w śródbłonku naczyń włosowatych [32,34]. Powstające przeciwciała mają funkcję opsonin aktywujących układ dopełniacza oraz pośrednio inne komórki zapalne, w tym limfocyty T. Głównymi drogami aktywacji dopełniacza pozostają szlak klasyczny i szlak lektynowy, skutkujące aktywacją składowej C3 oraz jej rozpadem składowych do C3a i C3b. Czynniki C3a wraz z C5a stanowią chemoatraktant dla makrofagów i neutrofilów rekrutowanych w miejsce zapalne, a C3b podtrzymuje szlaki alternatywnej aktywacji dopełniacza. Finalnie dochodzi do odkładania czynnika C4d i efektorowego pobudzenia komórek NK, które wydzielają cząsteczki prozapalne, zwiększając uszkodzenie naczyń krwionośnych [19, 31, 32, 45]. W dalszym etapie uszkodzenia dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych w wyniku powstania mikrozakrzepów fibrynowych. Tkanka ulega reparacji w wyniku aktywacji miofibroblastów, co skutkuje włóknieniem, zablokowaniem przepływu krwi, niedokrwieniem oraz końcową utratą przeszczepu [19, 34].

Wszystkie wyżej opisane procesy są predysponowane szerokim zakresem czynników ryzyka. Największe znaczenie ma uraz niedokrwiennie-reperfuzyjny, w szczególności niedokrwiennie zimne narządu [46]. Ponadto czynnikami o kluczowym znaczeniu są przebyte epizody ostrego odrzucenia, choroby autoimmunologiczne, niedożywienie, różnice płci między dawcą a biorcą oraz w szczególności wiek. Zauważono bowiem, że wraz ze wzrostem wieku pacjenta ryzyko ostrego odrzucenia spada. Poza starszym wiekiem, przed ostrym odrzuceniem chronią też inne stany kliniczne osłabionej odporności jak nowotwory, pobyt na OIT czy cukrzyca, co stwarza problemy w dobieraniu odpowiedniej terapii immunosupresyjnej po wykonanej transplantacji [47, 49].

3. LECZENIE I PROFILAKTYKA W PRZYPADKU PRZEWLEKŁEGO ODRZUCANIA PRZESZCZEPU

Przewlekłe odrzucanie alloprzeszczepów wątroby skutkuje uszkodzeniem wewnątrzwątrobowych naczyń krwionośnych oraz dróg żółciowych co w konsekwencji może prowadzić do niewydolności przeszczepu. Choć rozpowszechnienie zjawiska spada w porównaniu z zeszłymi dekadami osiągnęte wyniki nie są tak spektakularne jak w przypadku odrzucania o ostrym charakterze [15]. O ile ostre odrzucanie przeszczepu (*ang. acute cellular rejection - ACR*) dobrze reaguje na zastosowane leczenie oraz w większości przypadków nie wpływa na przeżywalność pacjenta oraz przeszczepu [50] o tyle CR stanowi istotne wyzwanie kliniczne, gdyż znaczna część pacjentów nie odpowiada na intensyfikację immunosupresji [51, 52]. CR może być skutecznie leczone jedynie w początkowej fazie procesu, bardziej zaawansowane zmiany prowadzą do nieodwracalnych uszkodzeń skutkujących utratą przeszczepu [53].

3.1. Diagnostyka przewlekłego odrzucania przeszczepu

Rozpoznanie CR stawiane jest na podstawie kryteriów klinicznych, laboratoryjnych, radiologicznych i histologicznych, przy czym te ostatnie stanowią podstawowy krok w diagnostyce i różnicowaniu. Najszerzej akceptowanymi histologicznymi kryteriami rozpoznania CR są te proponowane przez Grupę Roboczą Banff [53]. Kryteria te wyróżniają kilka postaci CR – ze względu na mechanizm (CR mediowane przez limfocyty T lub przeciwciała) oraz zaawansowanie zmian histologicznych (CR wczesne lub późne). Diagnostyka opiera się głównie na wykazaniu atrofii i zaniku dróg żółciowych, jednak z uwagi na niską swoistość wymienionych objawów rozpoznanie CR często stawiana jest

po wykluczeniu innych możliwych przyczyn (tj. stenozy naczyń tętniczych lub przewodów żółciowych, uszkodzenia polekowego, zakażenia wirusem cytomegalii) [15]. Z uwagi na wysoką inwazyjność biopsji wątroby koniecznej do uzyskania preparatu duże nadzieje pokłada się w badaniach nieinwazyjnych markerów CR, mogących służyć do oceny ryzyka odrzucenia jak i jego przebiegu. Jednak na ten moment tego typu rozwiązania nie zostały zidentyfikowane stąd rozpoznanie CR jest rozpoznaniem patomorfologicznym.

3.2. Profilaktyka przewlekłego odrzucania przeszczepu

Rozsądne stosowanie immunosupresji (*ang. Immunosuppression, IS*) oparte na kompleksowej ocenie stanu klinicznego ma kluczowe znaczenie dla długoterminowych wyników i jakości życia pacjenta poddanego procedurze przeszczepienia wątroby. Optymalne dostosowanie IS stanowi balans między ryzykiem uszkodzenia narządu w wyniku odrzucenia a działaniami niepożądanymi wynikającymi ze stosowanego leczenia [15]. Do działań niepożądanych w przebiegu IS zalicza się: uszkodzenie nerek, rozwój zespołu metabolicznego, powikłania neurologiczne, nowotwory złośliwe, zakażenie CMV oraz inne infekcje oportunistyczne. Możliwe modyfikacje stosowanego leczenia mające na celu zmniejszenie toksyczności związanej z lekami oraz nowotworzenia *de novo* obejmują: (1) zmianę schematu IS, (2) minimalizację IS, (3) wycofanie IS [15]. Należy brać pod uwagę również etiologię pierwotnej dysfunkcji wątroby. IS sprzyja nawrotowi raka wątrobowokomórkowego (*ang. hepatocellular carcinoma - HCC*), z drugiej strony schorzenia o podłożu autoimmunologicznym (m.in. autoimmunologiczne zapalenie wątroby, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pierwotna marskość wątroby) uzasadniają intensyfikację immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego. Zarządzanie dawkowaniem IS jest bardzo złożonym procesem, który musi być wysoce spersonalizowany z uwagi na dużą ilość zmiennych.

Terapia IS oparta na zastosowaniu takrolimusu (*ang. Tacrolimus - TAC*) jest obecnie najpowszechniej stosowanym schematem u pacjentów po przeszczepie wątroby [54, 55]. Dostępne są również spójne dowody świadczące, że schematy oparte na TAC zmniejszają ryzyko CR [56]. Polskie Towarzystwo Transplantologiczne w Zaleceniach dotyczących leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych z grudnia 2021 r. przedstawia 3 schematy immunosupresji farmakologicznej po przeszczepieniu wątroby [57], które przedstawiono poniżej z uwzględnieniem szczegółowego dawkowania dla najczęstszego z nich:

Takrolimus + Glikokortykosteryd

- Metylprednizolon
 - Faza anhepatyczna – 500 mg i.v]
 - Po 12 godzinach – 250 mg i.v]
 - W I dobie – 125 mg i.v]
- Prednizon
 - Od II doby - 0,5 mg/kg m.c./dobę 1x dziennie p.o]
 - W ciągu miesiąca stopniowa redukcja do 15 mg p.o. 1x/dobę
 - W II miesiącu – 12,5 mg p.o. 1x/dobę
 - W III miesiącu – 10 mg p.o. 1x/dobę
 - Następnie dalsza redukcja dawki lub odstawienie steroidów, szczególnie u chorych z marskością pozapalną HBV, HCV
- Takrolimus
 - 12 godzin po zabiegu – 2 x 0,05 – 0,1 mg/kg m.c. p.o]
 - Następnie – dawkowanie uzależnione od stężenia leku we krwi (zalecane stężenie: 10 – 15 ng/ml w I miesiącu, 8-15 ng/ml w II miesiącu potem 5-10 ng/ml)
 - *Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Wątroby (ILTS) sugeruje minimalny poziom TAC po pierwszym roku na poziomie 3 ng/ml a po piątym roku poziom „powyżej wykrywalnego” o ile funkcja przeszczepionego narządu jest prawidłowa [58].

Jest to schemat podstawowy obecnie powszechnie zalecany w marskości toksycznej, nowotworowej, innej nieimmunologicznej, a także w przypadku pozapalnej marskości wątroby typu C lub B poddawanych pierwszemu przeszczepieniu wątroby.

- I. **Glikokortykosterydy + Takrolimus/ Cyklosporyna + Mykofenolan mofetylu/ Azatiopryna** – wskazany w niewydolności wątroby w przebiegu marskości o etiologii immunologicznej, kolejnym przeszczepieniu, jeżeli poprzednio utrata graftu nastąpiła z powodów immunologicznych
- II. **Glikokortykosterydy + Basiliximab + Takrolimus/Cyklosporyna + ew.Mykofenolan mofetylu/ Azatiopryna** – wskazania obejmują chorych z niewydolnością nerek, chorych poddawanych kolejnemu zabiegowi przeszczepienia wątroby, chorych wysokiego ryzyka immunologicznego lub biorców jednoczasowych skojarzonych przeszczepów narządowych (wątroba + nerka, wątroba + serce)

3.3. Leczenie przewlekłego odrzucania przeszczepu

3.3.1. Modyfikacja schematu immunosupresji

Leczenie CR u biorców wątroby jest trudne i nie do końca zdefiniowane, ponieważ nadal dostępna jest mała ilość dowodów wysokiej jakości odnoszących się do postępowania. Z uwagi na to większość zaleceń opiera się wyłącznie na opiniach ekspertów [15, 58, 59].

Uznaje się, że u pacjentów z TCMR można odnieść korzystny efekt zwiększające stężenie leków immunosupresyjnych w krwi. Niemniej zwiększanie dawki powinno odbywać się stopniowo, w kontrolowany sposób. Należy unikać dużych wahań stężenia TAC, gdyż mogą one przyczynić się do zwiększenia śmiertelności, zwłaszcza w przypadku upośledzenia funkcji narkładu [59].

W przypadku pacjentów z CR dotychczas utrzymywanych w schematach opartych na cyklosporynie należy zmienić na schemat oparty o TAC. Odpowiednio szybka konwersja (zanim poziom bilirubiny przekroczy 10 mg/dL) wiąże się z 70% odsetkiem pozytywnej odpowiedzi i przeżyciem przeszczepu [56].

Dostępne są dane dotyczące zastosowania „terapii ratunkowej” u 23 pacjentów po przeszczepieniu wątroby z potwierdzonym histopatologicznie CR. Interwencja polegała na dodaniu inhibitora mTOR (ewerolimus, sirolimus) do dotychczas stosowanego schematu IS. U 12 z 23 pacjentów (52%) zastosowana strategia była skuteczna i spowodowała cofnięcie się zmian związanych z CR, u pozostałych 11 nie uzyskano zadowalających rezultatów co skutkowało koniecznością ponownego przeszczepu [60].

Strategie leczenia AMCR u pacjentów po przeszczepie wątroby stanowią ciągle wyzwanie i potrzebę kliniczną. W przypadku wysokiego stężenia przeciwciał DSA (*ang. donor-specific antibodies - DSA*) (MFI > 5000) grupa COMMIT (*ang. Consensus On Managing Modifiable risk In Transplantation - COMMIT*) sugerowała wzmocnienie dotychczasowej dawki IS poprzez zwiększenie stężenia inhibitorów kalcyneuryny - CNI (*ang. calcineurin inhibitor - CNI*) lub wprowadzenie mykofenolanu mofetylu - MFF (*ang. mycophenolate mofetil - MFF*) w przypadku monoterapii CNI [59].

Pomimo braku wystarczającej ilości dowodów opartych na randomizowanych badaniach, dotychczasowe dane z piśmiennictwa sugerują, że wczesne rozpoznanie CR jest potencjalnie odwracalne poprzez intensyfikację lub modyfikację schematu IS. U skutecznie leczonych pacjentów obserwuje się

poprawę obrazu histologicznego i unormowanie czynności przeszczepu. Z kolei późne CR zwykle jest oporne na leczenie i na ogół powoduje konieczność ponownego przeszczepu [15].

3.3.2. Ponowna transplantacja

W przypadku późnego CR upośledzającego funkcję przeszczepu szansa na regresję po modyfikacji IS jest niska, a większość pacjentów ostatecznie straci przeszczepiony narząd. W takiej sytuacji jedyną szansę na uratowanie pacjenta stanowi ponowny przeszczep. Na podstawie danych Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby z lat 1988-2016 stwierdzono, że CR była przyczyną około 16% wszystkich ponownych przeszczepów [61]. Ponowny przeszczep jest procedurą trudną technicznie (bardziej złożona preparacja i rekonstrukcja przewodów żółciowych) charakteryzującą się znacznie gorszymi wynikami niż pierwotna transplantacja wątroby [62, 63]. Roczne ryzyko procedury wynosiło 37,8% a przeżycie pacjentów po 1, 3 i 5 latach wynosiło odpowiednio 67%, 60%, 53%, czyli znacznie poniżej średniej dla pierwotnej transplantacji [62]. Większość zgonów była spowodowana sepsą i wykazywała ścisły związek z wynikiem MELD (*ang. Model For End-Stage Liver Disease - MELD*), czasem od pierwotnej transplantacji i czasem ciepłego niedokrwienia.

Wybór IS w przebiegu ponownego przeszczepu wątroby pozostaje istotnym problemem, ponieważ do tej pory nie ma danych, które mogłyby sugerować wybór danych schematów terapeutycznych [15]. Terapia indukcyjna przeciwciałami, takimi jak bazyliksymab, wydaje się być rozsądna, ale pozostaje kontrowersyjna. Niektóre badania sugerują niższy odsetek epizodów ostrego odrzucenia, podczas gdy inne nie potwierdzają takich wyników [64, 66].

3.4. Perspektywy leczenia przewlekłego odrzucenia przeszczepu

Przyszłość profilaktyki, diagnostyki i leczenia CR wydaje się być obiecująca. Jednym z głównych celów obecnie prowadzonych badań jest identyfikacja biomarkerów pozwalających na nieinwazyjne rozpoznanie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem odrzucenia przeszczepu. Niestety dotychczas proponowane markery wewnątrzkomórkowe takie jak INF- γ i IL-2 nie wykazują zastosowania w diagnostyce CR [67].

Kolejny obszar badań w diagnostyce rozpoznania CR stanowi ultrasonografia wątroby wraz z obliczaniem wskaźnika oporu prawej żyły wątrobowej

oraz przejściowa elastografia jako nieinwazyjne metody stosowane w CR [68]. Zwłóknienie wykrywane w badaniu rzeczywiście jest składową CR, niestety nie jest ono specyficzne, jednakże wykrycie znacznego zwłóknienia może stanowić cenne narzędzie do selekcji bezobjawowych pacjentów do wykonania biopsji.

4. LECZENIE I PROFILAKTYKA W PRZYPADKU OSTREGO ODRZUCENIA WĄTROBY

Jak wspomniano, ostre odrzucenie przeszczepów wątroby zdefiniować można jako immunologiczną reakcję na obecność obcej tkanki lub narządu, która ma potencjał doprowadzić do zaburzenia funkcji narządu lub jego niewydolności [69]. Ostre odrzucenie wątroby występuje najczęściej od 5 do 30 dni po przeszczepie u pacjentów, u których stosowana jest odpowiednia terapia immunosupresyjna [69] oraz manifestuje się klinicznie jako nagłe i ciężkie uszkodzenie wątroby, które prowadzi do encefalopatii, koagulopatii oraz w wielu przypadkach postępującej niewydolności wielonarządowej [70]. Ostre odrzucanie przeszczepu wątroby spowodowane jest bezpośrednią prezentacją alloantygenów układowi immunologicznemu biorcy [53]. Podczas pierwszych przeszczepów wątroby wystąpienie zjawiska ostrego odrzutu przeszczepu było bardzo powszechne oraz było główną przyczyną długotrwałego niepowodzenia przeszczepu [71]. Pomimo pojawienia się nowoczesnej farmakoterapii o działaniu immunosupresyjnym i wysokiemu przeżyciu pacjentów po przeszczepie wątroby sięgającemu ponad 80% w skali roku, a 73% w skali 5 lat [72, 73], to ostre odrzucanie alloprzeszczepu nadal pozostaje zjawiskiem dość powszechnym [74].

Diagnostykę ostrego odrzucenia przeszczepu wątroby podobnie jak w przypadku przewlekłego odrzucenia wątroby stawia się na podstawie badań histopatologicznych, obrazu klinicznego oraz badań laboratoryjnych, które składają się na Skalę Banff wykorzystywaną w diagnostyce przewlekłego oraz ostrego odrzucenia wątroby [69, 75].

Większość przypadków ostrego odrzucenia wątroby można leczyć z wykorzystaniem bolusów leków steroidowych lub zwiększaniem dawki leków immunosupresyjnych. Podawanie tych leków nie ma niekorzystnego wpływu na przeszczep czy pacjenta w perspektywie dłuższego czasu. Istotnym jest, że około 1/3 pacjentów nie reaguje na terapię dużymi dawkami sterydów i wymaga innego podejścia terapeutycznego w przypadku ostrego komórkowego odrzutu przeszczepu wątroby [76].

Ważne jest odróżnienie w tym przypadku ostrego odrzutu przeszczepu od potransplacyjnego nawrotu zapalenia wątroby typu C, gdyż podawanie leków immunosupresyjnych i steroidów, w tym przypadku skutkować może większą progresję zwłóknienia oraz krótszą przeżywalnością pacjentów [36]. WZW typu C jest główną przyczyną stadium końcowego niewydolności wątroby, będąc czynnikiem etiologicznym ponad połowy przypadków w Europie oraz Ameryce Północnej, w których wymagany jest przeszczep wątroby [77].

4.1. Leczenie farmakologiczne ostrych odrzutów wątroby związane z limfocytami T (ostre komórkowe odrzucanie przeszczepu) - TCMR

Kortykosteroidy w podawane w dużych dawkach są standardem leczenia ostrego odrzucania wątroby typu komórkowego. Zastosowana dawka różni się w zależności od ośrodka leczniczego – jest to najczęściej od 500 – 1000 mg metyloprednizolonu podawana w postaci bolusa przez 1-3 dni, po czym następuje stopniowe zmniejszanie dawki [36] oraz przejście do podawania sterydów w formie doustnej [58]. Podstawą leczenia immunosupresyjnego w przypadku przeszczepu wątroby są inhibitory kalcyneuryny. Do inhibitorów kalcyneuryny stosowanych profilaktycznie przy przeszczepie wątroby należą cyklosporyna A oraz takrolimus [78]. Wprowadzenie ich do stosowania w latach 80 XX wieku pozwoliło na znaczne zmniejszenie ryzyka ostrego odrzucenia i poprawiło krótkoterminowe wyniki pacjentów [78]. Obecnie w terapii TCMR preferuje się użycie takrolimu nad cyklosporyną ze względu na jego lepsze działanie ograniczające częstość występowania oraz ciężkość TCMR [58]. Inhibitory kalcyneuryny posiadają jednak istotne działania niepożądane – ich podawanie w celu immunosupresyjnym może powodować niewydolność nerek [79, 80]. W tym celu zastępczo stosować można przeciwciała przeciwko receptorowi IL-2 lub terapię limfodeplecyjną u pacjentów z niewydolnością nerek [58]. Dodatkowo, środki farmakologiczne takie jak kwas mykofenolowy, azatiopryna oraz selektywne inhibitory kinazy mTOR (*ang. mammalian target of rapamycin - mTOR*) mogą zostać podane pacjentowi w celu obniżenia działania toksycznego CNI na nerki lub u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem odrzucenia przeszczepu. Badanie przeprowadzone przez De Simone i in. pokazało, że stopniowe zastępowanie inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu immunosupresyjnym everolimusem (należącym do inhibitorów kinazy mTOR) jest bezpieczniejsze, ponieważ jego wykorzystanie niesie ze sobą mniejsze ryzyko reakcji nefrotoksycznych u pacjentów

po przeszczepie wątroby [72]. Zazwyczaj w przypadku podawania tych środków pacjentom podaje się mniejsze dawki CNI [58].

W przypadku wczesnego TCMR, który najczęściej występuje do 90 dni po transplantacji i obejmuje od 10% do 30% pacjentów głównym postępowaniem w łagodnym przebiegu powinno być zwiększenie dawki CNI. Dodatkowa podaż leków steroidowych nie jest wymagana. W postaciach umiarkowanych oraz ciężkich, steroidoterapia w postaci bolusów jest zalecana w celu spotęgowania działania CNI. W przypadku pacjentów z ciężkim TCMR, u których obecne jest znaczne uszkodzenie przeszczepu oraz cholestaza można rozważyć terapię wyczerpującą przeciwciała jako leczenie pierwszego rzutu. Podobne postępowanie terapeutyczne powinno zostać wprowadzone u pacjentów z odmianą TCMR oporną na leki steroidowe [58]. Nie wykazano, aby TCMR allop przeszczepu wątroby miało negatywny wpływ na przeszczep lub przeżycie pacjenta, o ile epizod odrzucenia był leczony prawidłowo [81]. Późne TCMR dotyczy 7,5 – 25% pacjentów i występuje po 90 dniach od przeszczepu wątroby. Co ważne, późne TCMR związane jest z mniejszą przeżywalnością przeszczepu [58]. Leczenie późnego TCMR oprate jest na tym samym algorytmie, który stosowany jest w przypadku wczesnego TCMR [58].

4.2. Leczenie Ostrego Odrzutu przeszczepu wątroby powodowanego przez przeciwciała (AMR)

Allop przeszczepu wątroby wykazują bardzo dużą odporność na wystąpienie AMR, co przekłada się na rzadkie występowanie tej postaci ostrego odrzucenia wątroby [53]. Nie ma prospektywnych badań opisujących schemat leczenia średniego do ciężkiego ostrego odrzutu przeszczepu wątroby powodowanego przez przeciwciała, przez co leczenie to nie ma jeszcze standaryzowanego protokołu [53, 82]. Brak jest opisanych w literaturze łagodnych przypadków AMR, co sugeruje, że większość pacjentów odpowiada na standardowe leczenie TCMR [53, 58]. Opisane są tylko pojedyncze badania, w których leczono AMR z powodzeniem wykorzystując plazmaferezę, rytuksymab, IV Ig czy inhibitory proteasomów w zależności od etapu oraz czasu wystąpienia AMR [82]. Dodatkowo, umiarkowane oraz ciężkie postaci AMR powinny być leczone terapiami wyczerpującymi przeciwciała swoiste dla dawcy pomimo braku konsensusu i dowodów na temat terapii leczenia tych postaci AMR [58]. Ze względu na brak jednoznacznych efektów terapeutycznych i wysokie koszty terapii AMR bardziej preferowana jest terapia wyprzedzająca oraz prewencyjna na którą składa się minimalizacja transfuzji krwi, zestawienie antygenów

biorcy z antygenami dawcy pozwalającymi na wykluczenie niedopuszczalnych antygenów powodujących zwiększone ryzyko wystąpienia AMR oraz indukcja tymoglobuliny. Podanie rytuksymabu jest także prawdopodobnie skuteczne, jednakże ważne jest uwzględnienie wysokich kosztów terapii tym lekiem oraz potencjalnego pogorszenia stanu nerek. Lek ten podawany być powinien wyłącznie pacjentom niskiego ryzyka. Istnieje jednak potrzeba dalszych badań potwierdzających jego skuteczność w zapobieganiu AMR [82].

4.3. Nowoczesne metody leczenia ostrego odrzutu przeszczepu wątroby

Zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych (*ang. Mesenchymal Stem Cells, MSCs*) to obiecująca strategia terapii immunomodulującej ostrych odrzutów wątroby [83]. Ich wykorzystanie pozwala na indukcję tolerancji przeszczepionej wątroby bez stosowania nieswoistych immunosupresantów lub przynajmniej ze znacznie zmniejszoną dawką [84] znacznie ograniczając ich efekty uboczne. Wlewy mezenchymalnych komórek macierzystych u pacjentów z ostrym odrzuceniem przeszczepu wątroby zwiększają stosunek liczby limfocytów T regulatorowych (Treg) w stosunku do liczby limfocytów T 17 pomocniczych (Th 17), co może przyczynić się do stłumienia ostrego odrzutu przeszczepu wątroby [74,84]. Większa przeżywalność w badaniu terapii ostrego odrzucenia wątroby na modelach szczurzych przeprowadzonym przez Niu i in. prawdopodobnie wskazuje korelację ze zwiększonym stężeniem cytokin IL-10 oraz TGF- β 1 produkowanych przez limfocyty Treg oraz mniejszymi stężeniami cytokin IL-17, IL-6, IFN- γ , TNF- α oraz IL-23 produkowanymi przez limfocyty Th17 [84]. Shi i in. wskazują na potrzebę przeprowadzenia dodatkowych randomizowanych badań na dużej grupie pacjentów w długim przedziale czasowym w celu sprawdzenia oraz potwierdzenia skuteczności wlewów MSC w terapii ostrego odrzucenia wątroby [74].

PODSUMOWANIE

Przez ponad 50 lat medycyna poczyniła ogromne postępy w dziedzinie transplantologii oraz farmakologii kontrolującej odrzucanie przeszczepu powodując zwiększenie przeżywalności pacjentów po tym zabiegu oraz wydłużenie czasu wydolności nowo wszczepionego narządu. Po wielu latach eksperymentalnych w transplantologii wątroby obecnie przeszczepianie wątroby stało się uznaną metodą leczenia chorych z krańcową niewydolnością wątroby,

a dokonujący się ciągły postęp w transplantologii, jak również wykorzystanie terapii immunosupresyjnej, powodują, że wyniki przeprowadzanych zabiegów ulegają ciągłej poprawie. Mechanizmy immunologiczne w transplantologii stanowiące podstawę odrzucenia przeszczepu są ciągle słabo poznane, co w efekcie nie pozwala na wystarczająco skuteczne leczenie odrzuceń, zwłaszcza tych przewlekłych, co stanowi obecnie jeden z podstawowych problemów transplantologii. Dlatego też tak istotny jest postęp profilaktyki zapobiegającej odrzuceniom oraz leczenie powikłań po przeszczepieniu wątroby zarówno w ostrym jak i przewlekłym odrzuceniu przeszczepu, co staje się istotnym wyzwaniem w zapewnieniu pacjentom po przeszczepie utrzymania dobrej jakości życia oraz jak najdłuższego przeżycia przeszczepu.

REFERENCJE

- [1] Busuttil RW, De Carlis LG, Mihaylov PV, Gridelli B, Fassati LR, Starzl TE. The first report of orthotopic liver transplantation in the Western world. *Am J Transplant.* 2012;12(6):1385-1387. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04026.x
- [2] STARLZ TE, KAUPP HA Jr, BROCK DR, LAZARUS RE, JOHNSON RV. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet.* 1960;111:733-743.
- [3] Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(7):434-440. doi:10.1038/nrgastro.2013.88
- [4] STARZL TE, MARCHIORO TL, VONKAULLA KN, HERMANN G, BRITAIN RS, WADDELL WR. HOMO-TRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg-Gynecol Obstet.* 1963;117:659-676.
- [5] Marroni CA, Fleck AM Jr, Fernandes SA, et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2785-2805. doi:10.3748/wjg.v24.i26.2785
- [6] Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(1):149-152. doi:10.1590/S1679-45082015RW3164

- [7] Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5363-5374. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5363
- [8] Fox AN, Brown RS Jr. Is the patient a candidate for liver transplantation?. *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):435-448. doi:10.1016/j.cld.2012.03.014
- [9] Krawczyk, M. (2018). Historia przeszczepiania wątroby w Polsce. *Polish Journal of Surgery*, 90(3), 60-68.
- [10] Czerwiński, J., Malanowski, P., Grzywacz, A., & Łęczycka, A. (2021). *Poltransplant Biuletyn Informacyjny*.
- [11] <https://www.poltransplant.org.pl/alokacja2.html#watroba2018&-gsc.tab=0>
- [12] <https://pulsmedycyny.pl/zabrze-pierwszy-w-polsce-jednoczesny-przeszczep-watroby-i-obu-pluc-972783>
- [13] Libby P, Pober JS. Chronic rejection. *Immunity.* 2001;14(4):387-397. doi:10.1016/s1074-7613(01)00119-4
- [14] Cvetkovski F, Hexham JM, Berglund E. Strategies for Liver Transplantation Tolerance. *Int J Mol Sci.*2021;22(5):2253. Published 2021 Feb 24. doi:10.3390/ijms22052253
- [15] Angelico R, Sensi B, Manzia TM, et al. Chronic rejection after liver transplantation: Opening the Pandora's box. *World J Gastroenterol.* 2021;27(45):7771-7783. doi:10.3748/wjg.v27.i45.7771
- [16] Ayvazoğlu Soy EH, Akdur A, Karakaya E, Moray G, Haberal M. Liver Transplant Recipients Who Survive for More Than 10 Years: A Long-Term Survey. *Exp Clin Transplant.* 2022;20(Suppl 1):20-23. doi:10.6002/ect.MESOT2021.O8
- [17] Lee M. Antibody-Mediated Rejection After Liver Transplant. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(2):297-309. doi:10.1016/j.gtc.2017.01.005
- [18] Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(4):358-366. doi:10.1016/j.jceh.2017.10.003

- [19] Uebayashi EY, Okajima H, Yamamoto M, et al. The New Challenge in Pediatric Liver Transplantation: Chronic Antibody-Mediated Rejection. *J Clin Med*. 2022;11(16):4834. Published 2022 Aug 18. doi:10.3390/jcm11164834
- [20] Wiesner RH, Ludwig J, van Hoek B, Krom RA. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology*. 1991;14(4 Pt 1):721-729. doi:10.1016/0270-9139(91)90064-3
- [21] Waaga AM, Gasser M, Laskowski I, Tilney NL. Mechanisms of chronic rejection. *Curr Opin Immunol*. 2000;12(5):517-521. doi:10.1016/s0952-7915(00)00132-1
- [22] Joosten SA, van Kooten C, Paul LC. Pathogenesis of chronic allograft rejection. *Transpl Int*. 2003;16(3):137-145. doi:10.1007/s00147-003-0554-x
- [23] R. Wan, "Humoral immunity-mediated chronic rejection in liver transplantation is associated with predominant IL-10 expression," *Frontiers in Bioscience*, vol. E4, no. 1, p. 2121, 2012, doi: 10.2741/529.
- [24] Legaz I, Bolarín JM, Campillo JA, et al. Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors (KIR) and Human Leucocyte Antigen C (HLA-C) Increase the Risk of Long-Term Chronic Liver Graft Rejection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12155. Published 2022 Oct 12. doi:10.3390/ijms232012155
- [25] Zhang H, Li Z, Li W. M2 Macrophages Serve as Critical Executor of Innate Immunity in Chronic Allograft Rejection. *Front Immunol*. 2021;12:648539. Published 2021 Mar 17. doi:10.3389/fimmu.2021.648539
- [26] J. Koo and H. L. Wang, "Acute, Chronic, and Humoral Rejection," *Surg Pathol Clin*, vol. 11, no. 2, pp. 431–452, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.path.2018.02.011.
- [27] Vij M, Rammohan A, Rela M. Long-term liver allograft fibrosis: A review with emphasis on idiopathic post-transplant hepatitis and chronic antibody mediated rejection. *World J Hepatol*. 2022;14(8):1541-1549. doi:10.4254/wjh.v14.i8.1541

- [28] H. Suhling et al., "Chronische Abstoßung," *Internist (Berl)*, vol. 57, no. 1, pp. 25–37, Jan. 2016, doi: 10.1007/s00108-015-3806-9.
- [29] Kerkar N, Yanni G. 'De novo' and 'recurrent' autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:17-24. doi:10.1016/j.jaut.2015.08.017
- [30] Abu-Amara M, Yang SY, Tapuria N, Fuller B, Davidson B, Seifalian A. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks--a review. *Liver Transpl.* 2010;16(9):1016-1032. doi:10.1002/lt.22117
- [31] Ronca V, Wootton G, Milani C, Cain O. The Immunological Basis of Liver Allograft Rejection. *Front Immunol.* 2020;11:2155. Published 2020 Sep 2. doi:10.3389/fimmu.2020.02155
- [32] Ponticelli C. The mechanisms of acute transplant rejection revisited. *J Nephrol.* 2012;25(2):150-158. doi:10.5301/jn.5000048
- [33] Kupiec-Weglinski JW, Busuttill RW. Ischemia and reperfusion injury in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(4):1653-1656. doi:10.1016/j.transproceed.2005.03.134
- [34] Lee M. Antibody-Mediated Rejection After Liver Transplant. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(2):297-309. doi:10.1016/j.gtc.2017.01.005
- [35] Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW. The biology of acute transplant rejection. *Ann Surg.* 1991;214(2):98-106. doi:10.1097/0000658-199108000-00002
- [36] Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(4):358-366. doi:10.1016/j.jceh.2017.10.003
- [37] Sumpter TL, Abe M, Tokita D, Thomson AW. Dendritic cells, the liver, and transplantation. *Hepatology.* 2007;46(6):2021-2031. doi:10.1002/hep.21974
- [38] Lei H, Reinke P, Volk HD, Lv Y, Wu R. Mechanisms of Immune Tolerance in Liver Transplantation-Crosstalk Between Alloreactive T Cells and Liver Cells With Therapeutic Prospects.

- Front Immunol. 2019;10:2667. Published 2019 Nov 19. doi:10.3389/fimmu.2019.02667
- [39] Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue Antigens*. 2007;69(6):545-556. doi:10.1111/j.1399-0039.2007.00834.x
- [40] Keshavarz Z, Zareei N, Afshari A, Karimi MH, Yaghobi R, Malekhosseini SA. TLR2 and TLR4 mRNA expression levels in liver transplant patients with acute rejection. *Immunobiology*. 2021;226(4):152107. doi:10.1016/j.imbio.2021.152107
- [41] Liu Z, Fan H, Jiang S. CD4(+) T-cell subsets in transplantation. *Immunol Rev*. 2013;252(1):183-191. doi:10.1111/imr.12038
- [42] de Groen PC, Kephart GM, Gleich GJ, Ludwig J. The eosinophil as an effector cell of the immune response during hepatic allograft rejection. *Hepatology*. 1994;20(3):654-662. doi:10.1016/0270-9139(94)90102-3
- [43] Ware R, Kumar V. Complexity and function of natural killer T cells with potential application to hepatic transplant survival. *Liver Transpl*. 2017;23(12):1589-1592. doi:10.1002/lt.24950
- [44] Neil DA, Hübscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int*. 2010;23(10):971-983. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01143.x
- [45] Chong AS. B cells as antigen-presenting cells in transplantation rejection and tolerance. *Cell Immunol*. 2020;349:104061. doi:10.1016/j.cellimm.2020.104061
- [46] Mugaanyi J, Tong J, Lu C, Mao S, Huang J, Lu C. Risk factors for acute rejection in liver transplantation and its impact on the outcomes of recipients. *Transpl Immunol*. 2023;76:101767. doi:10.1016/j.trim.2022.101767
- [47] Shindoh J, Akamatsu N, Tanaka T, et al. Risk factors for acute liver allograft rejection and their influences on treatment outcomes of rescue therapy in living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2016;30(8):880-885. doi:10.1111/ctr.12760

- [48] Shepherd RW, Turmelle Y, Nadler M, et al. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(2):396-403. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02068.x
- [49] Kueht ML, Cotton RT, Galvan NT, O'Mahony CA, Goss JA, Rana A. Profiling immunologic risk for acute rejection in liver transplantation: Recipient age is an important risk factor. *Transpl Immunol.* 2016;38:44-49. doi:10.1016/j.trim.2016.07.002
- [50] Rodríguez-Perálvarez M, Rico-Juri JM, Tsochatzis E, Burra P, De la Mata M, Lerut J. Biopsy-proven acute cellular rejection as an efficacy endpoint of randomized trials in liver transplantation: a systematic review and critical appraisal. *Transpl Int.* 2016;29(9):961-973. doi:10.1111/tri.12737
- [51] Jain A, Demetris AJ, Kashyap R, et al. Does tacrolimus offer virtual freedom from chronic rejection after primary liver transplantation? Risk and prognostic factors in 1,048 liver transplantations with a mean follow-up of 6 years. *Liver Transpl.* 2001;7(7):623-630. doi:10.1053/jlts.2001.25364
- [52] Yilmaz F, Aydin U, Nart D, et al. The incidence and management of acute and chronic rejection after living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1435-1437. doi:10.1016/j.transproceed.2006.02.108
- [53] Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816-2835. doi:10.1111/ajt.13909
- [54] Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;46-47:101681. doi:10.1016/j.bpg.2020.101681
- [55] Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Ciclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS One.* 2016;11(11):e0160421. Published 2016 Nov 3. doi:10.1371/journal.pone.0160421

- [56] Blakolmer K, Jain A, Ruppert K, et al. Chronic liver allograft rejection in a population treated primarily with tacrolimus as baseline immunosuppression: long-term follow-up and evaluation of features for histopathological staging. *Transplantation*. 2000;69(11):2330-2336. doi:10.1097/00007890-200006150-00019
- [57] P. T. Transplantacyjne, ZALECENIA PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa, 2021.
- [58] Charlton M, Levitsky J, Aql B, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients [published correction appears in *Transplantation*. 2019 Jan;103(1):e37]. *Transplantation*. 2018;102(5):727-743. doi:10.1097/TP.0000000000002147
- [59] Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. 2017;101(4S Suppl 2):S1-S56. doi:10.1097/TP.0000000000001651
- [60] Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, et al. Revisiting chronic rejection following living donor liver transplantation in the tacrolimus era: A single center experience. *Clin Transplant*. 2018;32(2):10.1111/ctr.13161. doi:10.1111/ctr.13161
- [61] Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-1317. doi:10.1111/tri.13358
- [62] Kim H, Lee KW, Yi NJ, et al. Outcome and technical aspects of liver retransplantation: analysis of 25-year experience in a single major center. *Transplant Proc*. 2015;47(3):727-729. doi:10.1016/j.transproceed.2014.12.037
- [63] Akpınar E, Selvaggi G, Levi D, et al. Liver retransplantation of more than two grafts for recurrent failure. *Transplantation*. 2009;88(7):884-890. doi:10.1097/TP.0b013e3181b6f20e

- [64] Zhang GQ, Zhang CS, Sun N, Lv W, Chen BM, Zhang JL. Basiliximab application on liver recipients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(2):139-146. doi:10.1016/s1499-3872(16)60183-2
- [65] L. M. J. Best et al., "Induction immunosuppression in adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2020, no. 1, 2020, doi: 10.1002/14651858.CD013203.pub2.
- [66] L. Penninga et al., "transplant recipients (Protocol)," 2012, doi: 10.1002/14651858.CD010252
- [67] Brunet M, Shipkova M, van Gelder T, et al. Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2016;38 Suppl 1:S1-S20. doi:10.1097/FTD.0000000000000287
- [68] Lutz HH, Schroeter B, Kroy DC, Neumann U, Trautwein C, Tischendorf JJ. Doppler Ultrasound and Transient Elastography in Liver Transplant Patients for Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis in Comparison with Histology: A Prospective Observational Study. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2825-2831. doi:10.1007/s10620-015-3682-0
- [69] Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997;25(3):658-663. doi:10.1002/hep.510250328
- [70] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet.* 2010;376(9736):190-201. doi:10.1016/S0140-6736(10)60274-7
- [71] Dogan N, Hüsing-Kabar A, Schmidt HH, Cicinnati VR, Beckebaum S, Kabar I. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: Incidence, risk factors, treatment success, and impact on graft failure. *J Int Med Res.* 2018;46(9):3979-3990. doi:10.1177/0300060518785543
- [72] De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1262-1269. doi:10.1002/lt.21827

- [73] Germani G, Rodriguez-Castro K, Russo FP, et al. Markers of acute rejection and graft acceptance in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1061-1068. doi:10.3748/wjg.v21.i4.1061
- [74] Shi M, Liu Z, Wang Y, et al. A Pilot Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Acute Liver Allograft Rejection. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2053-2061. doi:10.1002/sctm.17-0134
- [75] Madill-Thomsen K, Abouljoud M, Bhati C, et al. The molecular diagnosis of rejection in liver transplant biopsies: First results of the INTERLIVER study. *Am J Transplant.* 2020;20(8):2156-2172. doi:10.1111/ajt.15828
- [76] Akoglu B, Kriener S, Martens S, et al. Interleukin-2 in CD8+ T cells correlates with Banff score during organ rejection in liver transplant recipients. *Clin Exp Med.* 2009;9(4):259-262. doi:10.1007/s10238-009-0042-4
- [77] Felmlee DJ, Coilly A, Chung RT, Samuel D, Baumert TF. New perspectives for preventing hepatitis C virus liver graft infection. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):735-745. doi:10.1016/S1473-3099(16)00120-1
- [78] de Mare-Bredemeijer EL, Metselaar HJ. Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(1):85-95. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.017
- [79] Goralczyk A. D., Bari N., Abu-Ajaj W., Lorf T., Ramadori G., Friede T., & Obed A. (2012). Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantation: a systematic review of randomized controlled trials. *American journal of transplantation*, 12(10), 2601-2607.
- [80] Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation - still champions or threatened by serious competitors?. *Liver Int.* 2013;33(5):656-665. doi:10.1111/liv.12133
- [81] Taner T. Liver transplantation: Rejection and tolerance. *Liver Transpl.* 2017;23(S1):S85-S88. doi:10.1002/lt.24840

- [82] Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the 'two-hit hypothesis'. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(2):209-218. doi:10.1097/MOT.0000000000000275
- [83] Popp FC, Renner P, Eggenhofer E, et al. Mesenchymal stem cells as immunomodulators after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1192-1198. doi:10.1002/lt.21862
- [84] Shi, M., Liu, Z., Wang, Y., Xu, R., Sun, Y., Zhang, M., ... & Wang, F. S. (2017). A pilot study of mesenchymal stem cell therapy for acute liver allograft rejection. *Stem Cells Translational Medicine*, 6(12), 2053-2061.

ENDOMETRIOZA – NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Natalia Trędotą, Kinga Dworak, Karolina Sas,
Kamila Tokarczyk, Damian Zieliński

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

Abstrakt: Endometrioza to stan ginekologiczny charakteryzujący się pojawieniem się tkanek endometrium wewnątrz i na zewnątrz jamy miednicy. Choroba ta często prowadzi do poważnych objawów, takich jak bolesne miesiączki, bóle podczas stosunku płciowego, a nawet niepłodność. W związku z tym, skuteczne leczenie endometriozy jest niezwykle istotne dla poprawy jakości życia pacjentek. Celem pracy jest przegląd charakterystyki choroby, dostępnych środków diagnostycznych i metod leczenia, a także omówienie nowych opcji terapeutycznych.

Słowa kluczowe: endometrioza, adenomioza, niepłodność

Abstract: Endometriosis is a gynecological condition that is characterized by the frequent presence of endometrium inside and outside the pelvic cavities. This disease often leads to severe symptoms, such as painful menstrual periods, pain during sexual intercourse, and even infertility. Therefore, effective treatment of endometriosis is of utmost importance in improving the quality of life for patients. The aim of the paper is to review the characteristics of the disease, the use of diagnostic measures and treatment methods, as well as to discuss new therapeutic operations.

Keywords: endometriosis, adenomyosis, infertility

1. WSTĘP

Macica jest strukturą pochodzenia mezodermalnego. Jest nieparzystym narządem mięśniowym o grubych ścianach i unikalnych cechach anatomicznych i histologicznych. Posiada dwa jajowody, które przytwierdzone

do macicy, tworzą drogę dla komórki jajowej z jajników do macicy, w celu późniejszego zagnieżdżenia się zapłodnionej komórki w endometrium macicy [1]. Ściana macicy składa się z kilku warstw: błony surowiczej - najbardziej zewnętrznej warstwy, która obejmuje otrzewną i jest podtrzymywana przez otaczające ją warstwy tkanki łącznej; środkowej warstwy zwanej myometrium - najgrubszej z warstw, która jest bardzo rozciągliwa, co ma duże znaczenie zwłaszcza w czasie ciąży; oraz endometrium - najbardziej „aktywnej” warstwy, ponieważ podlega różnym zmianom podczas cyklu miesięczkowego [2].

Endometrium macicy ma za zadanie przygotowanie macicy do zagnieżdżenia się zarodka, utrzymanie ciąży, a jeśli to nie nastąpi, dochodzi do rozpoczęcia kolejnego cyklu miesięczkowego rozpoczynającego się złuszczeniem endometrium. Rodzaje komórek występujących w endometrium obejmują komórki zrębowe, nabłonkowe, naczyniowe i odpornościowe [3].

2. ENDOMETRIOZA

Obecnie na endometriozę cierpi 190 milionów kobiet na całym świecie [4]. Endometrioza jest przewlekłą, hormonozależną chorobą zapalną, definiowaną przez obecność ognisk tkanki endometrium poza jamą macicy. Najczęściej lokalizują się wewnątrz jamy brzusznej m.in. : w jajnikach, jajowodach, macicy, esicy oraz wyrostku robaczkowym [5,6]. Endometrioza może dotyczyć narządów poza jamą miednicy np. w płucach, chociaż czasami można ją znaleźć w wielu innych miejscach ciała, takich jak nos [7]. W populacji ogólnej częstość występowania choroby jest trudna do oszacowania ze względu na trudności w postawieniu ostatecznego rozpoznania oraz bezobjawowe przypadki. Pomimo tych ograniczeń oszacowano, że częstość występowania endometriozy u kobiet w okresie rozrodczym przekracza 10% [8]. U chorych pacjentek zaobserwowano kilka rodzajów bólu, takich jak ciężkie bolesne miesiączkowanie (nadmierny ból menstruacyjny), głęboka dyspareunia (ból miednicy podczas stosunku płciowego), dyschezja (ból miednicy podczas defekacji), wulwodynia i przewlekły ból miednicy. U niektórych kobiet ból może być nasilony przez współwystępowanie innych ciężkich, przewlekłych chorób, takich jak zespół jelita drażliwego, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, nawracające kamienie nerkowe, zespół skroniowo-żuchwowy, migrena i fibromialgia [9–11]. Jednym z najczęstszych powikłań endometriozy jest niepłodność - objaw występujący u 50% kobiet, u których zdiagnozowano tę chorobę. Objawy te pogarszają jakość życia kobiet, zwłaszcza w odniesieniu do czynności życia codziennego, relacji międzyludzkich

oraz niskiej produktywności w pracy [12]. Ponadto wiele badań wskazuje na korelację między lękiem i depresją a objawami bólowymi i utratą płodności, co prowadzi do tego, że u ponad 80% kobiet z endometriozą rozwija się jakiś rodzaj zaburzenia psychicznego [13–17].

Endometrioza jest heterogenną chorobą z trzema dobrze rozpoznanymi fenotypami (ryc.1) : powierzchownymi zmianami otrzewnej (ang. *superficial peritoneal endometriosis* SUP), endometriozą jajnika (ang. *ovarian endometriomas* OMA) i endometriozą głęboko naciekającą (ang. *deeply infiltrating endometriosis* DIE) [12].

Najlżejszą postacią choroby jest SUP, w której dochodzi do powierzchownych zmian endometrialnych w otrzewnej (tkance wyścielającej również jamę brzuszną). Z kolei OMA to występowanie guzów torbielowatych, które powstają z ektopowej tkanki endometrium i rosną w obrębie jajnika. Najpoważniejszym fenotypem jest DIE, który definiuje się jako zmiany podotrzewnowe, penetrujące tkankę głębiej niż 5 mm pod powierzchnią otrzewnej (takie jak więzadła maciczno-krzyżowe) lub zmiany, które naciekają błonę mięśniową właściwą narządów otaczających macicę, na przykład, pęcherz moczowy, jelito czy moczowód [12,18].

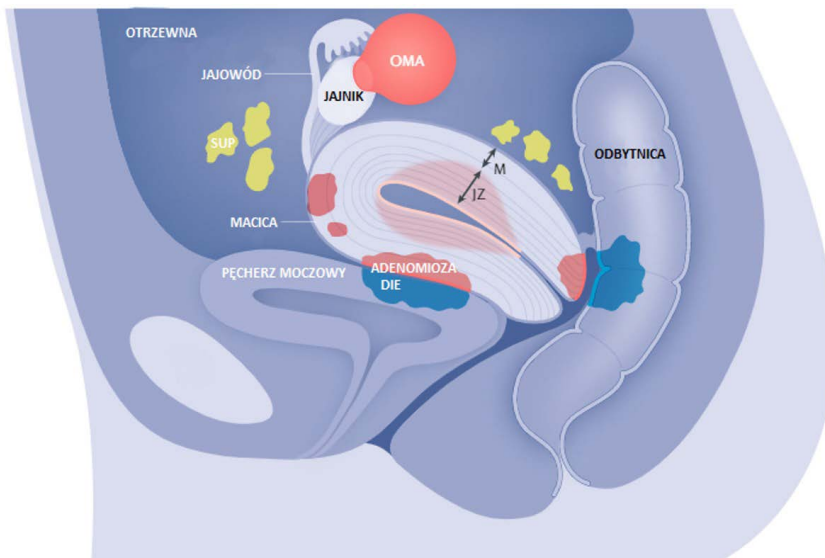
Endometrioza jest podzielona według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (ASRM ang. *American Society for Reproductive Medicine*) na cztery stopnie (I, II, III i IV) w zależności od chirurgicznej oceny wielkości, umiejscowienia i ciężkości zmian endometrialnych [12].

3. ADENOMIOZA

Adenomioza jest specyficzną jednostką chorobową, która różni się od endometriozy, jednak uważa się, że te dwie jednostki chorobowe są ze sobą powiązane [19]. Chorobę definiuje się jako naciekanie tkanki endometrium do mięśniówki macicy (tj. zewnętrznej warstwy mięśniowej macicy). Adenomioza może występować w różnych postaciach: rozlana adenomioza oraz ogniskowa adenomioza mięśniówki zewnętrznej macicy [20]. Kishy Y. i inni wyróżnili 4 podtypy adenomiozy w zależności od jej lokalizacji: podtyp I (wewnętrzna), podtyp II (zewnętrzna), podtyp III (wewnątrzścienna), podtyp IV (nieokreślony).

Adenomioza może występować samodzielnie lub współistnieć z endometriozą. Istnieje silny związek kliniczny między tymi dwiema chorobami, który różni się w zależności od ich odpowiednich fenotypów [21]. Na przykład rozlana adenomioza, która jest powszechna nawet u młodych kobiet,

nie koreluje z obecnością endometriozy. Z kolei ogniskowa adenomioza zewnętrznej mięśniówki macicy była obserwowana istotnie statystycznie częściej u pacjentek z endometriozą, zwłaszcza z endometriozą głęboko naciekającą [21]. Choć patogeneza zarówno endometriozy jak i adenomiozy nie jest dobrze poznana, obie są konsekwencją ektopowej lokalizacji komórek endometrium. Adenomioza może powodować objawy takie jak obfite krwawienia podczas i/lub między miesiączkami, ból i/lub niepłodność niezależnie od endometriozy. Zarówno endometrioza jak i adenomioza negatywnie wpływa na wyniki okołoporodowe i mają wyraźny negatywny wpływ na jakość życia pacjentek [12,22,23].



Rycina 1. Niejednorodna charakterystyka endometriozy i adenomiozy. Podczas przepływu menstruacyjnego, szczątki endometrialne wychodzą z macicy przez jajowody i przyczepiają się do struktur miednicy, prowadząc do powstania trzech różnych fenotypów endometriozy: powierzchniowej endometriozy otrzewnowej (SUP), endometriomy jajnikowej (OMA) i głęboko naciekającej endometriozy (DIE). Ponadto inwazja tkanki endometrialnej do myometrium prowadzi do powstania adenomiozy.. M- myometrium, JZ- strefa łącząca endometrium i myometrium [12]

4. PATOGENEZA ENDOMETRIOZY

Od 1870 roku wysunięto kilka hipotez przedstawiających odmienne obserwacje dotyczące patogenezy omawianej jednostki chorobowej; jednak żadne z nich nie wyjaśnia jej w pełni. Wśród istniejących teorii wyróżniają się: teoria metaplazji koelomicznej, teoria rozwoju embrionalnego Müllera,

teoria metaplazji limfatycznej i naczyniowej, teoria implantacji komórek macierzystych endometrium oraz teoria menstruacji wstecznej [5,6,11,24].

4.1. Teoria menstruacji wstecznej

Teoria menstruacji wstecznej, zaproponowana pierwotnie przez Sampsona w latach dwudziestych XX wieku, jest zarówno intuicyjnie atrakcyjna, jak i poparta licznymi dowodami naukowymi [6]. Jest ona uważana za najbardziej akceptowaną teorię wyjaśniającą większość typów endometriozy [25]. Teoria ta postuluje, że podczas menstruacji krew i fragmenty żywej tkanki endometrium wędrują do jamy otrzewnej przez jajowody, gdzie następnie implantują się do tkanki otrzewnej i/lub narządów miednicy, co jest pierwszym etapem rozwoju zmian endometrialnych [24,26]. Dowodem na poparcie tej teorii była obserwacja pozostałości menstruacyjnych w jamie otrzewnej podczas menstruacji. Warto zauważyć, że wszystkie znane czynniki zwiększające krwawienie miesiączkowe są również czynnikami ryzyka endometriozy, w tym m.in. wczesny wiek pierwszej miesiączki, obfite i długie miesiączki oraz krótkie cykle miesiączkowe [24]. Nawet subtelne upośledzenie miesiączkowania wstecznego może predysponować do wystąpienia endometriozy, o czym świadczy częstsze występowanie endometriozy u kobiet z przegrodą macicy i zwężeniem szyjki macicy. Anatomiczne rozmieszczenie zmian endometrialnych jest najsilniejszym dowodem przemawiającym za hipotezą wstecznej miesiączki [12]. Zmiany endometrialne mają tendencję do asymetrycznego rozkładu, co można wytłumaczyć wpływem grawitacji na krwawienie miesiączkowe, anatomię jamy brzusznej i miednicy oraz przepływ krwi menstruacyjnej przez otrzewną zgodnie z ruchem wskazówek zegara [27]. Implanty powierzchowne częściej lokalizują się w tylnym przedziale miednicy oraz w lewej połowie miednicy [6], natomiast zmiany w jamie brzusznej i klatce piersiowej są zlokalizowane głównie po stronie prawej. Uważa się, że endometrioza opłucnej jest spowodowana połączonym działaniem wstecznej miesiączki, przepływem płynu otrzewnowego zgodnie z ruchem wskazówek zegara, a także przejściem tkanki endometrium przez porowatą przeponę [28]. Proces miesiączki wstecznej nie jest jednak uważany za patologiczny, ponieważ występuje u 76–90% zdrowych kobiet, ale nie u wszystkich rozwija się choroba. Zatem inne czynniki sprzyjają przeżyciu, inwazji i unaczynieniu zmian endometrialnych [29].

4.2. Teoria przerzutów limfatycznych i naczyniowych

Hipoteza ta głosi, że komórki endometrium i fragmenty tkanek są transportowane z jamy macicy przez naczynia krwionośne lub limfatyczne w celu kolonizacji odległych miejsc ektopowych, takich jak płuco, przepona, ściana jamy brzusznej lub mózg. Teoria ta najlepiej opisuje rzadkie występowanie endometriozy poza miednicą u kobiet i jest poparta dowodami zatorów z komórek endometrium w wartowniczych węzłach chłonnych [30].

4.3. Teoria rozwoju embrionalnego Müllera

Przewody Müllera to pierwotne struktury embrionalne, które podczas życia płodowego rozwijają się, tworząc układ rozrodczy. W odniesieniu do żeńskiego układu rozrodczego, przewody te rozwijają się i kanalizują, co powoduje powstanie bocznych części jajowodów. Z kolei ich zespolenie w części środkowej daje w rezultacie pojedynczą jamę macicy oraz szyjkę macicy [19,31,32]. Teoria rozwoju embrionalnego Müllera, czyli Müllerianozy postuluje, że podczas organogenezy komórki przewodów Müllera przechodzą proces nieuporządkowanego różnicowania i proliferacji [33], powodując ich rozprzestrzenianie się na zlokalizowane miejsca poza spodziewanym obszarem rozwoju przewodów Müllera [24]. W ten sposób komórki resztkowe powstałe w wyniku migracji embriologicznej przewodu Müllera zachowują zdolność do rozwoju w zmiany endometrialne pod wpływem estrogenu, począwszy od okresu dojrzewania [6].

4.4. Teoria implantacji komórek macierzystych endometrium

Teoria implantacji komórek macierzystych zyskała w ostatnich latach duże zainteresowanie. Dwa główne warianty tej teorii opierają się na tkankach pochodzących z komórek macierzystych, przy czym uważa się, że wywodzą się one z endometrium macicy lub szpiku kostnego [34]. Niezależnie od tego, skąd pochodzą komórki macierzyste, hormony i inne czynniki w mikrośrodkowisku tkanki przyczyniają się do adhezji, inwazji, stanu zapalnego oraz angiogenezy [35]. Istotą tej teorii jest rozprzestrzenianie się komórek za pomocą różnych mechanizmów, takich jak wsteczna miesiączka, rozsiewanie limfatyczne i naczyniowe, bezpośrednia migracja lub kombinacja wszystkich, do miejsca implantacji. W tym miejscu, pod wpływem nie do końca poznanych czynników, multipotentne komórki macierzyste rozpoczynają proces

proliferaacji, często zależny od stężenia hormonów, zwłaszcza estrogenów [36]. Tak więc różnica w tej teorii polega na tym, że nie tylko pasuje ona do modelu menstruacji wstecznej, ale także wyjaśnia patogenezę endometriozy głęboko naciekającej i endometriozy poza jamą brzuszną.

5. KOMÓRKI ENDOMETRIUM

Zwiększenie ekspresji antyapoptotycznego genu BCL-2 zauważa się zarówno w endometrium eutopowym, jak i ektopowym kobiet dotkniętych chorobą [6]. Oprócz zmniejszonej apoptozy, zwiększona proliferacja może zapewniać selektywną przewagę w zakresie obecności endometrium kobiet predysponowanych do endometriozy. Zmiana genetyczna komórek endometrium, wpływająca na ich skłonność do zagnieżdżenia się, może być dziedziczna. Endometrium jest miejscem niezwyklej wymiany komórkowej, a co za tym idzie, jest podatne na błędy rekombinacji genetycznej. Występowanie zmian genomowych w eutopowym endometrium jest dobrze udokumentowane i może być konsekwencją czynników epigenetycznych lub stresu oksydacyjnego [12].

6. HORMONY A ENDOMETRIUM

Zmiany hormonalne mogą wpływać na zdolność komórek endometrium do proliferacji, przyczepiania się do mezotelium i/lub unikania klirensu immunologicznego. Uderzającym odkryciem w tkance endometrium w stosunku do endometrium eutopowego jest zwiększona ekspresja enzymu aromatazy i zmniejszona ekspresja dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej (17 β -HSD) typu 2. Sumaryczną konsekwencją tego zróżnicowanego profilu ekspresji jest znaczny wzrost wytwarzania prostaglandyny E2 (PGE2), która dodatkowo stymuluje aktywność aromatazy. Odkrycia te potwierdzają zdolność zmian endometrialnych do biosyntezy PGE2 i uzasadniają leczenie mające na celu promowanie hipoestrogennego mikrośrodowiska otrzewnej. Oprócz uzależnienia od estrogeny, istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających profil oporności na progesteron w patofizjologii endometriozy. Progesteron ma działanie antyestrogenowe, które hamuje proliferację endometrium i efekty decidualizujące, które napędzają przejście endometrium z proliferacyjnego do fazy sekrecyjnej. Hormon ten jak i jego syntetyczne odpowiedniki – progestyny działają za pośrednictwem receptorów progesteronowych. Receptor progesteronu A (PR-A) i receptor progesteronu B (PR-B) to dwa główne receptory,

wiążą się w takim samym sposób z hormonami natomiast mają różne aktywności transkrypcyjne. Stan z dominacją PR-B promuje aktywność progesteronu, podczas gdy stan z dominacją PR-A zmniejsza reakcję na progesteron. Zmiany endometrialne wykazują ogólne zmniejszenie ekspresji receptora progesteronu w stosunku do eutopowego endometrium i brak receptora P-B. Ponadto profilowanie ekspresji endometrium udokumentowało dysregulację genów P-reaktywnych w fazie lutealnej. Niecałkowite przejście endometrium z fazy proliferacyjnej do sekrecyjnej ma istotne implikacje molekularne w kierunku zwiększenia przeżywalności i implantacji refluksowego endometrium [6,37]

7. BÓL

Istnieje kilka mechanizmów przyczyniających się do wystąpienia bólu u pacjentek z endometriozą. Na przykład, po wstecznej menstruacji, refluksowane komórki endometrium zlokalizowane poza macicą stymulują naciek komórek odpornościowych (makrofagów i komórek tłuszczowych) do zmian chorobowych. Komórki te wydzielają mediatory stanu zapalnego tj. cytokiny prozapalne, chemokiny i czynnik wzrostu nerwów, ostatecznie prowadząc do zapalenia otrzewnej [38]. Ponadto istnieje silny związek topograficzny między ogniskami endometriozy a nerwami, przy czym inwazja okołonerwowa i wewnątrznerwowa koreluje z intensywnością bólu [12,39]. Co ważne, zmiany płynu otrzewnowego w endometriozie mogą prowadzić do stymulacji nerwów obwodowych i sensytyzacji [40]. Co więcej powtarzające się i utrzymujące się bodźce obwodowe przyczyniają się do sensytyzacji ośrodkowej i bólu mięśniowo-powięziowego [41]. Wpływ sensytyzacji ośrodkowej może wyjaśniać często współistniejące przewlekłe zespoły charakteryzujące się bólem, takie jak zespół bolesnego pęcherza moczowego (śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego), wulwodynia, ból mięśniowo-powięziowy czy zespół jelita drażliwego [9]. Sensytyzacja ośrodkowa, która może stać się autonomiczna i wystąpić niezależnie od bodźca obwodowego, jest związana ze zmianami istoty szarej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz ze zmienioną chemią mózgu [42]. W związku z tym objawy bólowe należy niezwłocznie leczyć, aby uniknąć wystąpienia zmian w ośrodkowym układzie nerwowym [43]. Pacjentki z endometriozą mogą również doświadczać bolesnego miesiączkowania, które wynika z nadmiernej produkcji prostaglandyn przez zmiany chorobowe, co prowadzi do hipertonii mięśniówki macicy i wtórnego niedokrwienia [44]. OMA jako takie są zwykle związane z łagodnym do umiarkowanego bólem. Obecność OMA z silnym bólem miednicy wskazuje na towarzyszące zmiany

DIE, a bardzo bolesny OMA powinien być postrzegany jako wskazanie do wykonania badań obrazowych w celu sprawdzenia współistniejącej DIE [45]. Uważa się, że rodzaj bólu koreluje z lokalizacją zmiany endometrialnej [46], podczas gdy zgłaszano, że intensywność bólu jest proporcjonalna do głębokości zmian DIE. Jednak nie istnieje żaden systematyczny związek między zgłaszanym bólem a rozległością zmian w endometriozie [12].

8. NIEPŁODNOŚĆ

Endometrioza jest jednoznacznie związana z niepłodnością, jednak rozpoznanie endometriozy nie jest równoznaczne z niepłodnością. Choroba może niekorzystnie wpływać na płodność poprzez różne mechanizmy działające na poziomie jamy miednicy, jajników i samej macicy [11]. Mechanizmy patologiczne obejmują między innymi przewlekłe zapalenie otrzewnej, które prowadzi do zmiany procesu zapłodnienia, zaburzenia czynności jajników, nieprawidłowości eutopowego endometrium, zrosty miednicy mniejszej, zmniejszoną częstość współżycia z powodu bólu podczas stosunku i możliwe chirurgiczne uszkodzenie jajnika po wycięciu OMA [36,47,48]. Ponadto adenomioza, która jest często związana z endometriozą, również przyczynia się do niepłodności [49]. Dowody sugerują, że sama obecność OMA nie wydaje się powodować niepłodności [50,51]. Zamiast tego niepłodność pacjentek z OMA może być związana z operacją ze względu na negatywny wpływ chirurgicznego wycięcia OMA na rezerwę jajnikową [12,32].

9. DIAGNOSTYKA I LECZENIE

Obecnie najdokładniejszym narzędziem do rozpoznania endometriozy jest laparoscopia, z obejrzeniem jamy brzusznej i histologicznym potwierdzeniem podejrzanych zmian. Ten rodzaj diagnostyki jest szczególnie przydatny do wykrywania za pomocą biopsji ukrytych zmian mikroskopowych u kobiet z widoczną endometriozą i bez niej. Jednak ta metoda jest kosztowna i inwazyjna, stwarzając ryzyko dla pacjentek związane z zabiegiem, takie jak krwawienie, infekcje czy zrosty i nadmierne włóknienie. Zatem metody obrazowania i biomarkery mogą mieć przewagę nad laparoskopią [52]. Metody obrazowania, takie jak USG przezpochwowe (TV-USG) i rezonans magnetyczny (MRI), są odpowiednie do rozpoznania co najmniej jednego fenotypu endometriozy. W endometriozie głęboko naciekającej, dotyczącej więzadeł przegrody odbytniczo-pochwowej, metodą pierwszego wyboru jest USG-TV.

Ponadto zmiany w esicy, krętniczo-kątnicze i urologiczne można wykryć za pomocą uzupełniających technik radiologicznych, takich jak ultrasonografia przezodbytnicza, wielorzędowa tomografia komputerowa lub MRI. Scyntygrafię można również wykorzystać do zbadania czynności nerek w przypadku podejrzenia endometriozy moczowodu. Ultrasonografia i MRI charakteryzują się wysoką czułością (91%) i swoistością (98%) w wykrywaniu i wykluczeniu zmian endometrialnych, zwłaszcza zmian głębokich. Biomarkery krwi, tkanki endometrium i moczu mogą być stosowane jako markery w diagnostyce endometriozy. Jednak takie biomarkery nie są w stanie ujawnić lokalizacji zmian endometrialnych. Powszechnie stosowanym biomarkerem jest CA-125; pomimo tego, że występuje na wysokim poziomie w endometriozie, CA-125 może być podwyższony w kilku innych chorobach. Tak więc nie ma żadnej wartości jako pojedynczy test w diagnozie choroby [52].

Wybór leczenia zależy od nasilenia objawów, rozległości i umiejscowienia zmian chorobowych, chęci zajścia w ciążę oraz wieku pacjentki. Istnieją trzy główne opcje terapeutyczne leczenia endometriozy, w tym leczenie farmakologiczne, chirurgia i ART (ang. *assisted reproductive technology*) [12]. Leczenie farmakologiczne endometriozy ma na celu złagodzenie objawów lub zapobieganie nawrotom choroby po leczeniu operacyjnym [24]. Leczenie hormonalne działa poprzez tłumienie wahań hormonów gonadotropowych i jajnikowych, co skutkuje zahamowaniem owulacji, menstruacji i zmniejszeniem procesu zapalnego [12].

9.1.1. Leczenie farmakologiczne

Dostępne terapie endometriozy obejmują leczenie niehormonalne i hormonalne. Terapia hiperprogestagenowa (połączenie doustnych środków antykoncepcyjnych i progestagenów) jest pierwszym wyborem; działa poprzez hamowanie owulacji, decidualizację i powoduje zmniejszenie wielkości zmian endometrialnych. Ponadto dostępna jest w różnych postaciach dawkowania, łagodzą objawy bólowe u większości pacjentek, są dobrze tolerowane i niedrogie. Terapia hipoestrogenna (agoniści GnRH ang. *gonadotropin-releasing hormone*) stanowi drugą linię leczenia tej choroby. Jest skuteczna w leczeniu kobiet, które nie reagują na złożone doustne środki antykoncepcyjne lub progestageny. Agoniści GnRH działają na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego w przysadce mózgowej, hamując wydzielanie gonadotropin, a następnie zmniejszając regulację steroidogenezy jajników. Jedną z głównych wad tych leków jest to, że nie są one podawane doustnie, ponieważ ulegają zniszczeniu

w procesie trawienia, dlatego wskazane jest ich stosowanie pozajelitowe, podskórne, domięśniowe, w aerozolu do nosa lub dopochwowe. Stosowanie tych leków wiąże się ze źle tolerowanymi działaniami niepożądanymi, takimi jak objawy naczynioruchowe, hipotrofia narządów płciowych i niestabilność nastroju [2]. Terapia hiperandrogenna (danazol lub gestrinon) wywołuje pseudomenopauzę poprzez hamowanie uwalniania GnRH, a szczyt stężenia hormonu luteinizującego (LH) zwiększa poziom hormonów androgenowych (wolnego testosteronu) i obniża poziom estrogenów (hamuje produkcję jajników), co powoduje zanik endometrialnych implantów. Jednak ta klasa leków nie nadaje się do długotrwałej terapii, głównie ze względu na działanie androgenne, tj. łojotok, nadmierne owłosienie, przyrost masy ciała, niekorzystny wpływ na dystrybucję cholesterolu lipoproteinowego w surowicy, spadek poziomu HDL i wzrost poziomu LDL [53].

Większość hormonalnych metod leczenia endometriozy koncentruje się na hamowaniu produkcji estrogenów przez jajniki, a nie na blokowaniu estrogenów wytwarzanych lokalnie w zmianach endometrialnych. Inhibitory aromatazy (AI) to leki, które są wysoce specyficzne i działają poprzez hamowanie enzymu aromatazy P450, końcowego enzymu w szlaku biosyntezy estrogenu, w celu zatrzymania lokalnej produkcji tego hormonu. Stosowanie tych leków znacznie zmniejsza rozmiar zmian chorobowych, a także ból miednicy mniejszej. Jednak u kobiet przed menopauzą AI należy łączyć z innymi klasami leków, takimi jak progestagen, złożone doustne środki antykoncepcyjne lub agoniści GnRH. Zaobserwowano, że najlepszą kombinacją, z minimalnymi działaniami niepożądanymi, były doustne środki antykoncepcyjne lub progestagen [54]. Działania niepożądane mogące wystąpić podczas tej terapii to utrata wapnia w kościach, powodująca zwiększone ryzyko osteoporozy, suchość pochwy, bezsenność, objawy naczynioruchowe, nudności i bóle głowy. Najsilniejsze AI to te trzeciej generacji: anastrozol i letrozol; podawane doustnie są w stanie obniżyć poziom 17β -estradiolu w surowicy o 97–99% po jednym dniu stosowania [55].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są podawane w połączeniu ze wszystkimi innymi klasami leków wymienionymi powyżej. Są szeroko stosowane w leczeniu przewlekłych stanów zapalnych i są skuteczne w łagodzeniu pierwotnego bolesnego miesiączkowania. Jednak działają tylko w celu zminimalizowania objawów i nie blokują owulacji. Pacjentki stosujące te leki powinny wziąć pod uwagę liczne działania niepożądane w postaci wrzodów żołądka, incydentów sercowo-naczyniowych oraz ostrej niewydolności nerek i wątroby [56].

Blokowanie specyficznych miejsc wiązania DNA NFκB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) w regionach promotorowych jest inną możliwą strategią, która została z powodzeniem zastosowana w endometrialnych komórkach zrębowych *in vitro* [2].

W leczeniu endometriozy rozważano również farmaceutyki, które nie mają docelowego wpływu na NFκB. Talidomid hamuje NFκB poprzez hamowanie degradacji IκB. Leczenie komórek zrębu endometriozy za pomocą talidomidu hamowało produkcję i sekrecję IL-8 stymulowaną przez TNFα. Tiazolidynodiony, grupa ligandów lekowych dla PPARγ opracowanych do leczenia cukrzycy, były również stosowane jako inhibitory tego szlaku i do redukcji komórek zrębu endometriozy. Badanie przeprowadzone przez McKinnona i in. (2012) stwierdzili, że stosowanie tych leków zmniejszyło rozmiar zmian endometrialnych zarówno u szczurów, jak i naczelnych [57]

Gdy objawy utrzymują się lub działania niepożądane przeważają nad korzystnym działaniem leków, wskazane jest leczenie chirurgiczne. Pacjentki, u których występują anatomiczne zniekształcenia struktur miednicy, zrosty, niedrożność jelit lub dróg moczowych również kwalifikują się do zabiegu. Operacja zachowawcza polega na przyżeganiu ognisk endometriozy i odtwarzaniu anatomii miednicy. Po wycięciu ognisk pozamaciczkich obserwuje się znaczną poprawę w zakresie dolegliwości bólowych miednicy mniejszej oraz płodności, choć po zabiegu może dojść do nawrotu objawów chorobowych. Ostateczna operacja obejmuje histerektomię z wycięciem jajników lub bez (w zależności od wieku pacjentki). To z kolei jest wskazane, gdy występuje ciężka postać choroby, w tym utrzymywanie się objawów powodujących niepełnosprawność po zachowawczym leczeniu farmakologicznym lub leczeniu chirurgicznym [2].

Należy rozważyć dwie metody chirurgiczne. Pierwszą z nich jest operacja zachowawcza, definiowana jako egzereza zmian endometrialnych bez usunięcia macicy i/lub jajników. Operacja zachowawcza może być pełna (bez resztkowych zmian endometrialnych) lub niekompletna (z przetrwałymi zmianami endometrialnymi po operacji). Drugą metodą jest operacja ostateczna, która obejmuje usunięcie wszystkich zmian endometrialnych związanych z jednoczesną histerektomią z wycięciem jajników lub bez (usunięcie jednego lub obu jajników). Co ważne, u pacjentek poddawanych zabiegom zachowawczym ciąża może wystąpić wkrótce po zabiegu chirurgicznym [58]. Warto zauważyć, że operacja może wiązać się z poważnymi powikłaniami, szczególnie w przypadkach operacji DIE (na przykład zakażenie pooperacyjne, przetoka odbytniczko-pochwowa, neurogenna dysfunkcja pęcherza i jelit), co

może wpływać na jakość życia pacjentek [58]. W świetle postępu dokonanego w zakresie epidemiologii endometriozy i badań obrazowych diagnostyczna laparoscopia nie powinna być już powszechnie stosowana. Najbardziej odpowiednie i aktualne podejście do rozpoznawania endometriozy opiera się na połączeniu wywiadu z pacjentką i badania klinicznego, aby umożliwić selekcję i identyfikację pacjentek z podejrzeniem endometriozy [59]. Osoby zidentyfikowane na tym etapie poddawane są następnie obrazowaniu (TVUS i/lub MRI), co pozwala na identyfikację fenotypów zmian endometrialnych (OMA i/lub DIE) oraz możliwej towarzyszącej adenomiozy [12]. Lepsze zrozumienie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz wskaźników historii choroby pozwala na łatwiejszą identyfikację pacjentów, którzy zasługują na odpowiednią ocenę obrazową i leczenie [12].

9.1.2. Nowe metody leczenia

9.1.2.1. Elagoliks

Elagoliks jest podawanym doustnie antagonistą GnRH zdolnym do częściowego hamowania estradiolu, w przeciwieństwie do wyżej wymienionych agonistów GnRH, zapobiegając w ten sposób powstawaniu stanu hipostrogenowego u pacjentek i zmniejszając skutki uboczne. Lek ten okazał się skuteczny w zmniejszaniu objawów, takich jak bolesne miesiączkowanie i ból miednicy, zwiększaniu produktywności pacjentek w pracy i poprawie jakości ich życia. Nie zaleca się jednak leczenia preparatem Elagoliks pacjentkom, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie agonistami i antagonistami GnRH, a także kobiet w ciąży oraz pacjentek z osteoporozą i ciężką niewydolnością wątroby. Elagolix, który ma działanie antyproliferacyjne, był skuteczny w zmniejszaniu bolesnego miesiączkowania i bólu miednicy związanego z endometriozą [2,60].

9.1.2.2. Resweratrol

Wiadomo, że jedną z cech endometriozy jest nasilony stres oksydacyjny, który oprócz uszkodzania komórek wpływa również na ekspresję NF-kB, związaną z produkcją cytokin, czynników angiogennych, iNOS (indukowalna syntaza tlenu azotu) i COX(cykllooksigenaza). Resweratrol jest polifenolem o działaniu przeciwproliferacyjnym i przeciwzapalnym. Znajdującym się w wielu produktach, takich jak winogrona, wino, orzeszki ziemne, soja,

owoce jagodowe. Uważa się, że może indukować produkcję enzymów antyoksydacyjnych, zwiększając zdolność antyoksydacyjną tkanek o 50%, oprócz hamowania ekspresji IL-6, IL-8, TNF- α i COX-2, wykazując działanie przeciwzapalne i antyangiogenne poprzez hamowanie ekspresji VEGF(ang. *Vascular endothelial growth factor*). Ponadto lek ten hamuje również wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez monocyty, makrofagi i limfocyty oraz negatywnie wpływa na promowany przez NF-kB proces namnażania się komórek i hamując go [60,61].

9.1.2.3. Kurkumina

Niektóre składniki bioaktywne występujące w roślinach mają właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające, które są skuteczne w leczeniu endometriozy, takie jak kurkumina, naturalny związek chemiczny pozyskiwany z *Curcuma longa L.*, tradycyjnie stosowany w niektórych krajach azjatyckich. Kurkumina może znacznie zmniejszyć ekspresję COX-2, produkcję TNF- α i IL-6 oraz zmniejszyć przejście nabłonkowo-mezenchymalne, niezbędne do rozwoju endometriozy [62,63]. Ponadto może również zmniejszać proliferację komórek, zmniejszać rozmiar zmian endometrialnych, generować zmniejszenie aktywności metaloproteinazy-9 macierzy oraz zmniejszać ekspresję VEGF, dzięki czemu ma charakter antyangiogeny [64].

9.1.2.4. Pueraryna

Pueraryna to izoflawonoid występujący w *Pueraria lobata*, stosowany w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych i neurologicznych. Ze względu na swoją zdolność do hamowania aktywności enzymu aromatazy w komórkach endometrium oraz hamowania adhezji i proliferacji komórek, stanowi możliwe nowe leczenie endometriozy⁶⁴. Badanie przeprowadzone przez Yu i in. wykazało, że leczenie pueraryną obniżyło poziomy estradiolu i PGE2 u szczurów z endometriozą. Poprzez hamowanie enzymu aromatazy P450 i COX-2, oprócz zwiększenia ekspresji 17 β -HSD2, zapobiega w ten sposób wzrostowi tkanki endometrium [65].

9.1.2.5. Inhibitor NPSR1

Tapmeier i inni po raz pierwszy użyli analizy genetycznej w badaniach rodzinnych i populacyjnych człowieka, uzupełnionych badaniem dużego

rodowodu makaków reżusów (*Macaca mulatta*) ze spontaniczną endometriozą, do identyfikacji skojarzenia z niską częstotliwością i wspólnych wariantów receptora neuropeptydu S 1 (NPSR1). Gen NPSR1 lokalizuje się na chromosomie 7p13-15, mutacje tego genu może zwiększać ryzyko zachorowania na endometriozę, co potwierdzono na modelu zwierzęcym. Jest to gen odpowiedzialny za syntezę receptora 1 neuropeptydu S. W badaniu przeprowadzonym w *University of Oxford*, badano ponad 11 tysięcy kobiet i potwierdzono związek wariantu genu NPSR1 z endometriozą, szczególnie w jej zaawansowanym stadium (stopień III/IV). Ten gen może stanowić punkt uchwytu terapii celowanej. W badaniach przeprowadzonych na modelach mysich oraz ex vivo zastosowano inhibitor NPSR1, co przyniosło dobre efekty - lek spowodował zmniejszenie stanu zapalnego oraz bólu u zwierząt z odpowiednikiem endometriozy. To odkrycie daje nadzieję wielu kobietom cierpiącym z powodu tej choroby [65].

10. PODSUMOWANIE

Od czasu pierwszego klinicznego opisu endometriozy wiele osiągnięto w pogłębianiu zrozumienia tej wyniszczającej choroby. Chociaż żadna teoria patogenezy nie może wyjaśnić wszystkich opisanych objawów endometriozy, teoria wstecznej miesiączki zyskała powszechną akceptację jako wyjaśnienie rozprzestrzeniania się komórek endometrium. Konkretny czynnik lub czynniki decydujące o przeżyciu i późniejszej implantacji przemieszczonego endometrium pozostają nieznane. Wraz z dalszym postępowaniem w zrozumieniu endometriozy, strategii zapobiegawcze, nowe niechirurgiczne metody diagnostyczne i ukierunkowane terapie mają wielką nadzieję, że staną się rzeczywistością.

REFERENCJE

- [1] Shah R, Jagani RP. Review of Endometriosis Diagnosis through Advances in Biomedical Engineering. *Crit Rev Biomed Eng.* 2018;46(3):277-288. doi:10.1615/CritRevBiomedEng.2018027414
- [2] França PR de C, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. *Molecules.* 2022;27(13). doi:10.3390/molecules27134034

- [3] Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1149-1179. doi:10.1152/physrev.00031.2019
- [4] Mohammed Rasheed HA, Hamid P. Inflammation to Infertility: Panoramic View on Endometriosis. *Cureus.* Published online November 16, 2020. doi:10.7759/cureus.11516
- [5] Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.745548
- [6] Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-519. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
- [7] Mignemi G, Facchini C, Raimondo D, Montanari G, Ferrini G, Seracchioli R. A Case Report of Nasal Endometriosis in a Patient Affected by Behcet's Disease. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(4):514-516. doi:10.1016/j.jmig.2012.03.005
- [8] Szukiewicz D, Stangret A, Ruiz-Ruiz C, et al. Estrogen- and Progesterone (P4)-Mediated Epigenetic Modifications of Endometrial Stromal Cells (EnSCs) and/or Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs) in the Etiopathogenesis of Endometriosis. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(4):1174-1193. doi:10.1007/s12015-020-10115-5
- [9] Hoffman D. Central and Peripheral Pain Generators in Women with Chronic Pelvic Pain: Patient Centered Assessment and Treatment. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2):146-166. doi:10.2174/1573397111666150619094524
- [10] Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science (1979).* 2005;308(5728):1587-1589. doi:10.1126/science.1111445
- [11] de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet.* 2010;376(9742):730-738. doi:10.1016/S0140-6736(10)60490-4
- [12] Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-682. doi:10.1038/s41574-019-0245-z

- [13] Farshi N, Hasanpour S, Mirghafourvand M, Esmaeilpour K. Effect of self-care counselling on depression and anxiety in women with endometriosis: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):391. doi:10.1186/s12888-020-02795-7
- [14] Hämmerli S, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, et al. Does Endometriosis Affect Sexual Activity and Satisfaction of the Man Partner? A Comparison of Partners From Women Diagnosed With Endometriosis and Controls. *J Sex Med*. 2018;15(6):853-865. doi:10.1016/j.jsxm.2018.03.087
- [15] Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Human Reproduction*. 2012;27(5):1292-1299. doi:10.1093/humrep/des073
- [16] Soliman AM, Coyne KS, Gries KS, Castelli-Haley J, Snabes MC, Surrey ES. The Effect of Endometriosis Symptoms on Absenteeism and Presenteeism in the Workplace and at Home. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(7):745-754. doi:10.18553/jmcp.2017.23.7.745
- [17] Pluchino N, Wenger JM, Petignat P, et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):762-774. doi:10.1093/humupd/dmw031
- [18] Chapron C, Bourret A, Chopin N, et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Human Reproduction*. 2010;25(4):884-889. doi:10.1093/humrep/deq017
- [19] Koninckx PR, Ussia A, Zupi E, Gomel V. Association of Endometriosis and Adenomyosis: Vast Literature but Scant Conclusive Data. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(5):745-748. doi:10.1016/j.jmig.2018.03.012
- [20] Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):114.e1-114.e7. doi:10.1016/j.ajog.2012.06.027

- [21] Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, et al. Importance of Retroperitoneal Ureteric Evaluation in Cases of Deep Infiltrating Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(4):435-439. doi:10.1016/j.jmig.2008.03.005
- [22] Scala C, Maggiore ULR, Racca A, et al. Influence of adenomyosis on pregnancy and perinatal outcomes in women with endometriosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2018;52(5):666-671. doi:10.1002/uog.18989
- [23] Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2018;31(3):364-369. doi:10.1080/14767058.2017.1285895
- [24] Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-275. doi:10.1038/nrendo.2013.255
- [25] Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Bio-med Res Int.* 2015;2015:1-12. doi:10.1155/2015/795976
- [26] Zhang T, De Carolis C, Man GCW, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):945-955. doi:10.1016/j.autrev.2018.03.017
- [27] Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2008;138(2):127-134. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.01.014
- [28] Legras A, Mansuet-Lupo A, Rousset-Jablonski C, et al. Pneumothorax in Women of Child-Bearing Age. *Chest.* 2014;145(2):354-360. doi:10.1378/chest.13-1284
- [29] Persoons E, De Clercq K, Van den Eynde C, et al. Mimicking Sampson's Retrograde Menstrual Theory in Rats: A New Rat Model for Ongoing Endometriosis-Associated Pain. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2326. doi:10.3390/ijms21072326

- [30] Berbic M, Ng CHM, Black K, et al. A Novel Pilot Study of Endometrial Stromal Cells and Immune Cell Populations in Sentinel Uterine-Draining Lymph Nodes During the Menstrual Cycle and in Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2013;20(11):1339-1348. doi:10.1177/1933719113485298
- [31] Passos I de MP e., Britto RL. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(2):183-188. doi:10.1016/j.tjog.2020.01.003
- [32] Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Human Reproduction*. 2012;27(11):3294-3303. doi:10.1093/humrep/des274
- [33] Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):872-885.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
- [34] Sasson IE, Taylor HS. *Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis*. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127(1):106-115. doi:10.1196/annals.1434.014
- [35] Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:27-38. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011
- [36] Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor H. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2015;33(05):333-340. doi:10.1055/s-0035-1564609
- [37] Zhang P, Wang G. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8). doi:10.3390/ijms24086992
- [38] McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26(1):1-10. doi:10.1016/j.tem.2014.10.003

- [39] Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, De Moor V, Simonart T, Noël JC. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1336-1343. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.03.057
- [40] McKinnon BD, Kocbek V, Nirgianakis K, Bersinger NA, Mueller MD. Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2016;22(3):382-403. doi:10.1093/humupd/dmv060
- [41] Aredo J, Heyrana K, Karp B, Shah J, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017;35(01):088-097. doi:10.1055/s-0036-1597123
- [42] As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: A voxel-based morphometry study. *Pain*. 2012;153(5):1006-1014. doi:10.1016/j.pain.2012.01.032
- [43] Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(3):557-571. doi:10.1097/AOG.0000000000002469
- [44] Howard FM. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(5):540-550. doi:10.1016/j.jmig.2009.06.017
- [45] Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Human Reproduction*. 2012;27(3):702-711. doi:10.1093/humrep/der462
- [46] Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crognani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reproduction*. 2007;22(1):266-271. doi:10.1093/humrep/del339
- [47] Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*

- and Reproductive Biology*. 2008;138(2):127-134. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.01.014
- [48] Raffi F, Metwally M, Amer S. The Impact of Excision of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3146-3154. doi:10.1210/jc.2012-1558
- [49] Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014;29(5):964-977. doi:10.1093/humrep/deu041
- [50] Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma *per se* is not associated with presentation for infertility. *Human Reproduction*. 2016;31(8):1765-1775. doi:10.1093/humrep/dew093
- [51] Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Human Reproduction*. 2015;30(2):299-307. doi:10.1093/humrep/deu308
- [52] Broi MG Da, Ferriani RA, Navarro PA. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. Published online 2019. doi:10.5935/1518-0557.20190029
- [53] Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019;22(3):296-302. doi:10.1080/13697137.2019.1578743
- [54] Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048-1079. doi:10.1210/er.2018-00242
- [55] Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(3):557-571. doi:10.1097/AOG.0000000000002469
- [56] Broi MG Da, Ferriani RA, Navarro PA. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. Published online 2019. doi:10.5935/1518-0557.20190029

- [57] McKinnon B, Bersinger NA, Mueller MD. Peroxisome proliferating activating receptor gamma-independent attenuation of interleukin 6 and interleukin 8 secretion from primary endometrial stromal cells by thiazolidinediones. *Fertil Steril*. 2012;97(3):657-664. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.12.001
- [58] Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Human Reproduction*. 2009;24(2):254-269. doi:10.1093/humrep/den379
- [59] Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Human Reproduction*. 2009;24(5):1018-1024. doi:10.1093/humrep/dep013
- [60] Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(1):28-40. doi:10.1056/NEJMoa1700089
- [61] Zhao Y, Luan X, Wang Y. Letrozole combined with oral contraceptives versus oral contraceptives alone in the treatment of endometriosis-related pain symptoms: a pilot study. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(1):51-55. doi:10.1080/09513590.2020.1807502
- [62] Miller JE, Ahn SH, Marks RM, et al. IL-17A Modulates Peritoneal Macrophage Recruitment and M2 Polarization in Endometriosis. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.00108
- [63] Broi MG Da, Ferriani RA, Navarro PA. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. Published online 2019. doi:10.5935/1518-0557.20190029
- [64] Nagayasu M, Imanaka S, Kimura M, Maruyama S, Kobayashi H. Nonhormonal Treatment for Endometriosis Focusing on Redox Imbalance. *Gynecol Obstet Invest*. 2021;86(1-2):1-12. doi:10.1159/000512628
- [65] Chowdhury I, Banerjee S, Driss A, et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF-κB signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6298-6312. doi:10.1002/jcp.27360

ZASTOSOWANIE NOWEJ KLASY LEKÓW MIEJSCOWYCH I IMPLANTÓW W LECZENIU JASKRY

**Patrycja Bonanaty, Natalia Nafalska, Małgorzata Stopyra,
Wiktoria Haweł, Maksymilian Kściużyk, Jakub Słota**

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

Abstrakt: Głównymi terapiami wykorzystywanymi w leczeniu jaskry są terapie farmakologiczne, które działają na zasadzie obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. intraocular pressure IOP). Aktualnie wiele uwagi poświęca się metodom, które mogłyby zapobiec lub zmniejszyć tempo progresji jaskry na inny sposób, niepolegający na jego obniżaniu. Do takich metod zalicza się terapie lekami miejscowymi. Do takich leków zalicza się inhibitory kinaz Rho oraz zmodyfikowaną cząsteczkę prostaglandyny - latanoprost bunod. Obecnie przeprowadzane są liczne badania kliniczne, które mają na celu zwiększenie zakresu informacji dotyczącego możliwych połączeń tej nowej klasy leków miejscowy z lekami stosowanymi powszechnie (w pierwszej linii) i sprawdzaniem ich bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania, w celu opracowania skuteczniejszych terapii zapobiegających rozwojowi jaskry i skuteczniejszemu obniżaniu poziomu IOP u chorych pacjentów. Oprócz tego do najnowszych metod leczenia jaskry zalicza się również stosowanie implantów wewnątrzgałkowych, które są systemem trwałego podawania leków. Jest to obiecująca metoda, która może poprawić przestrzeganie zaleceń przez pacjentów poprzez zmniejszenie potrzeby stosowania kropli i działań niepożądanych leków miejscowych. Wyniki opisanych poniżej badań klinicznych wskazują na optymistyczny rozwój nowych terapii w leczeniu jaskry, które przy takim tempie i skali prowadzonych badań mogą zostać wkrótce opracowane i stać się dostępne dla pacjentów.

Słowa kluczowe: Implant leku, Inhibitory kinaz Rho, Jaskra

Abstract: The main therapies used to treat glaucoma are drug therapies that work by lowering intraocular pressure (IOP). Currently, much attention is being paid to methods that could prevent or reduce the rate of glaucoma progression in other ways that do not involve lowering IOP. Such methods include topical drug therapies. Such drugs include Rho kinase inhibitors and the modified prostaglandin molecule - latanoprost bunod. A number of clinical trials are currently being conducted to increase the scope of information regarding possible combinations of this new class of topical drugs with commonly used (first-line) drugs and to test their safety during long-term use, with the goal of developing more effective therapies to prevent the

development of glaucoma and more effectively lower IOP levels. In addition to this, the latest treatments for glaucoma include the use of intraocular implants, which are a sustained-release drug delivery system. This is a promising method that can improve patient compliance by reducing the need for drops and side effects of topical medications. The results of the clinical trials described below indicate an optimistic development of new therapies for the treatment of glaucoma, which, at this pace and scale of research, may soon be developed and become available to patients.

Keywords: Glaucoma, Drug implant, Rho kinase inhibitors

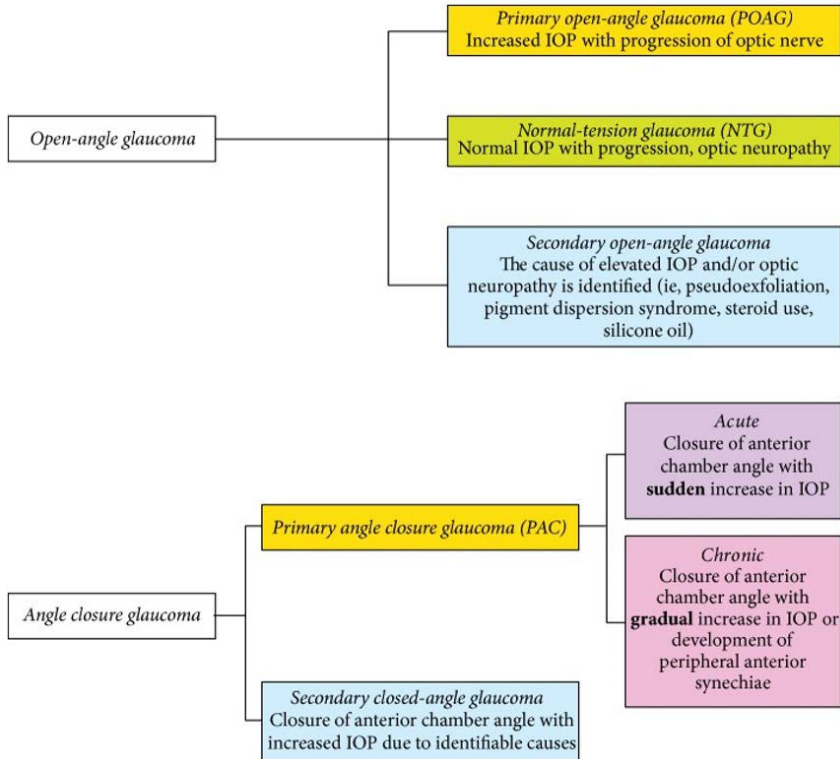
1. WSTĘP

Jaskra należy do grupy postępujących neuropatii wzrokowych, charakteryzujących się zwyrodnieniem komórek zwojowych i warstw włókien nerwowych siatkówki, prowadzących do zmian w tarczy nerwu wzrokowego. Jaskra jest uszkodzeniem nerwu wzrokowego, które jest spowodowane IOP, prowadzącym do utraty komórek zwojowych siatkówki [1,2]. W większości przypadków na świecie jest przyczyną nieodwracalnej ślepoty. Jaskrę można podzielić na wiele podtypów (rycina 1.), biorąc pod uwagę jej anatomię i patofizjologię, przy czym dwa główne rodzaje to jaskra pierwotna z otwartym kątem (*ang. primary open angle glaucoma POAG*) i jaskra pierwotna z zamkniętym kątem (*ang. primary angle closure glaucoma PAC*).

Jaskra jest istotnym problemem zdrowia publicznego, ponieważ jest drugą, po zaćmie, główną przyczyną ślepoty. POAG dotyka około 57,5 miliona ludzi na całym świecie. W grupie zwiększonego ryzyka zachorowalności na jaskrę znajdują się osoby powyżej 60 roku życia, członkowie rodzin osób, u których już zdiagnozowano jaskrę, osoby przyjmujące sterydy, chorzy na cukrzycę oraz osoby z zaawansowaną krótkowzrocznością, nadciśnieniem, centralną grubością rogówki powyżej 5 mm i urazami oczu [1]. Prognozuje się, że liczba osób z jaskrą w wieku 40-80 lat wzrośnie z 76mln w 2020 do 111.8mln w 2040 [4].

Obecnie dostępne metody leczenia jaskry mają na celu obniżenie IOP za pomocą miejscowych środków farmakologicznych, laseroterapii lub zabiegów chirurgicznych. Za główną metodę leczenia jaskry uznaje się miejscową terapię farmakologiczną. Do obecnie stosowanych leków obniżających IOP zalicza się analogi prostaglandyn, β -blokery, inhibitory anhidrazy węglowej, agonistów α -2 adrenergicznych oraz leki parasympatykomimetyczne. Za leki pierwszego rzutu uważane są prostaglandyny ze względu na ich skuteczność, niewielkie ogólnoustrojowe działania niepożądane oraz jednodniowe dawkowanie. Za

leki drugiego rzutu uznaje się β -blokery, które obniżają poziom IOP mniej skutecznie niż prostaglandyny. Z kolei α -agoniści, inhibitory anhidrazy węglowej i agoniści muskarynowi są trzymeni w rezerwie, gdy prostaglandyny i β -blokery nie obniżają wystarczająco IOP [5-13].



Rycina 1. Rodzaje jaskry i klasyfikacja na podtypy, [3]

Z kolei inhibitory kinaz Rho i *latanoprost bunod* to nowa klasa leków miejscowych, która została zatwierdzona przez *Food and Drug Administration* (FDA) w 2017 roku do leczenia jaskry i nadciśnienia ocznego (*ang. ocular hypertension OHT*) [5]. Do inhibitorów kinaz zalicza się: ripasudil, netarsudil, fasudil. Z kolei *latanoprost bunod* jest nowatorską pojedynczą cząsteczką zawierającą dwa aktywne metabolity, które działają poprzez dwie różne ścieżki w celu obniżenia IOP [15].

Niestety, nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków miejscowych wiąże się z gorszymi wynikami w poprawie pola widzenia u pacjentów z jaskrą. Obecnie istnieją systemy dostarczania leków o przedłużonym uwalnianiu, wykorzystujące różne nośniki, które wydają się być obiecujące dla

zmniejszenia obciążenia związanego z podawaniem kropli. Jednym z takich systemów jest implant wewnątrzgałkowy 10 µg bimatoprostu, który został zatwierdzony do stosowania przez FDA w 2020 do obniżania IOP u pacjentów z OAG (*ang. open-angle glaucoma*) lub OHT [37,38].

2. INHIBITORY KINAZ RHO (ROCK)

Rodzina Rho to małe białka G, do których należą Rho (RhoA, RhoB, RhoC), Rac i CDC42. Białka G są aktywne, gdy wiążą się z trifosforanem guanozyny (GTP) i nieaktywne, gdy są związane z difosforanem guanozyny (GDP). Rho mogą być aktywowane poprzez pobudzenie receptorów, które wydzielają cząsteczki bioaktywnych, tj. endotelinę-1, trombinę, angiotensynę II, kwas lizofosfatydowy, transformujący czynnik wzrostu (TGF-β) czy cytokiny lub poprzez aktywację integryn [16].

Z kolei ROCK 1 i ROCK 2 to izoformy kinazy serynowo-treoninowej, które są białkami wiążącymi RhoGTP51. Zarówno ROCK1 i ROCK2 zawierają N-kończącą domenę kinazową, która fosforyluje białka docelowe. ROCK1 i ROCK2 w 65% wykazują podobieństwo pod względem homologii i w 87% identyczność w domenie kinazowej. Oznacza to, że obie izoformy mogą aktywować te same cele, ale powodować inne ich działanie. Aktywne Rho, czyli w formie związanej z GTP wiąże się z kinazą Rho, powodując jej aktywację. Aktywne ROCK powoduje m.in. wzmocnienie skurczu aktynowiny w komórkach przypominających mięśnie gładkie, w tym w komórkach miofibroblastycznych siateczki beleczkowej (*ang. trabecular meshwork TM*).

Inhibitory kinazy Rho (ROCK) to grupa leków hipotensyjnych, które poprzez zahamowanie powstawania aktywnych form ROCK, obniżają IOP, którego wysoki poziom u osoby chorej na jaskrę jest wynikiem występowania zwiększonego oporu dla odpływu cieczy wodnistej w trabekularnej drodze odpływu. W badaniach wykazano, że inhibitory ROCK powodują rozluźnienie komórek kurczliwych w TM, rozszerzenie regionu, w którym występuje tkanka łączna około kanalikowa (*ang. juxtacanalicular connective tissue JCT*) poprzez zmianę jej struktury i zwiększenie przepuszczalność hodowanych monowarstw komórek kanału Schlemm'a (*ang. Schlemm's canal SC*) [17]. Większość znanych inhibitorów kinaz Rho działa zarówno na ROCK1 i ROCK2. Do takich inhibitorów należy: Ripasudil (K-115)64, który jest analogiem fasudilu, ale o intensywniejszym działaniu hamującym na ROCK, netarsudil (AR-13324), będący amidem amino-izochinolinowym i AR-12286, który jest wysoce selektywnym inhibitorem ROCK1 i ROCK2, ale nie wykazującym

działania hamującego na transporter noradrenalinowy (*ang. norepinephrine transporter NET*), które występuje w przypadku netarsudilu [18].

2.1. Netarsudil

Netarsudil (*Rhopressa*[®]) to inhibitor kinazy Rho i inhibitor NET, który obniża IOP poprzez zmniejszenie oporu odpływu. Został on opracowany przez firmę *Aerie Pharmaceuticals* i zatwierdzony do leczenia POAG i OHT [14,17]. Netarsudil, hamuje aktywność kinaz ROCK i NET, które znajdują się w szlaku beleczkowym i obniża IOP, poprzez wpływ na dynamikę cieczy wodnistej (*ang. aqueous humor dynamics AHD*) na trzy różne sposoby: zwiększenie odpływu cieczy wodnistej na drodze TM, zmniejszenie nadciśnieniowego ciśnienia żylnego (*ang. episcleral venous pressure EVP*) i poprzez zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej [19]. W badaniach przedklinicznych na małpach normotensyjnych, którym podawano netarsudil, poziom IOP obniżył się, w porównaniu do kontralateralnego oka, które otrzymywało placebo. Badania te sugerują, że obniżenie IOP przez netarsudil nie zależy od ciśnienia wyjściowego w porównaniu z innymi lekami na jaskrę. Oznacza to, że netarsudil może być skuteczną opcją leczenia u pacjentów, którzy wymagają obniżenia IOP poniżej normy, aby zapobiec w postępowaniu jaskry normalnego ciśnienia (*ang. normal-pressure glaucoma NPG*) [20].

W przeprowadzonym 28. dniowym, podwójnie zamaskowanym randomizowanym badaniu kontrolowanym (*ang. randomized controlled trial RCT*) oceniano skuteczność netarsudilu 0,01%, netarsudilu 0,02% i latanoprostu 0,005%, podawanych raz dziennie (QD), w obniżaniu IOP u pacjentów z OHT i POAG z ciśnieniem wewnątrzgałkowym ≥ 24 i < 36 mmHg. Obniżenie IOP w 28. dniu wyniosło 5,5 mmHg dla netarsudilu 0,01%, 5,7 mmHg dla netarsudilu 0,02% i 6,8 mmHg dla latanoprostu 0,005% [21]. Wyniki obu stężeń netarsudilu, w porównaniu z latanoprostem, nie odstawały pod względem sprawdzanych kryteriów. Z kolei w analizie wyników grupy pacjentów z IOP ≤ 26 mmHg, netarsudil 0,02% wypadł statystycznie gorzej w porównaniu do latanoprostu 0,005%. Postawiono więc hipotezę, że u pacjentów z niższym ciśnieniem wyjściowym netarsudil jest skuteczniejszy. Najczęstszym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, które pojawiało się częściej w przypadku netarsudilu było przekrwienie spojówek [15].

W kolejnych dwóch RCT porównywano działanie netarsudilu 0,02% w stosunku do maleinianu timololu 0,5% u pacjentów z POAG lub OHT z wyjściowym IOP > 20 mmHg i < 27 mmHg po wypłukaniu. Oba badania

wykazały, że statystycznie netarsudil nie wypada gorzej niż timol 0,05% w podgrupie pacjentów z IOP ≥ 25 mmHg (nie dotyczyło to jednak całej kohorty). Podobnie jak we wcześniejszym RTC, przekrwienie spojówek było najczęstszym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym. Hipermia była zgłaszana w 50-53% w przypadku netarsudilu podawanego codziennie, w 59% przy podawaniu netarsudilu dwa razy dziennie (BID) i w 8-10% przy podawaniu timololu BID. Wszystkie działania niepożądane ustępowały po odstawieniu leku. Krwotok do spojówki odnotowano u 13,3-15% w grupie netarsudilu QD, 17% w grupie netarsudilu BID i 0% w grupie timololu. Keratopatia wirowata była obserwowana u 9% w grupie netarsudilu QD i u 15% w grupie netarsudilu BID i $< 1\%$ w grupie pacjentów z timololem. Na ostrość widzenia nie miało wpływu żadne z tych zdarzeń niepożądanych, a poprawa nastąpiła po zaprzestaniu stosowania netarsudilu [17,22].

Przeprowadzono również retrospektywne badanie kohortowe w celu oceny skuteczności netarsudilu w połączeniu z innymi środkami hipotensyjnymi do oczu u pacjentów z OHT lub jaskrą z otwartym kątem OAG. W badaniu zaobserwowano zmniejszenie IOP u osób przyjmujących jeden lek na początku o 2,0 mmHg, dwa leki o 1,0 mmHg, trzy leki o 3,0 mmHg, cztery leki o 2,9 mmHg. Z kolei trwałe $\geq 20\%$ zmniejszenie IOP zaobserwowano w 16,2% badanych oczu. Z badania wynikało, że u pacjentów z OAG lub OHT, którzy przyjmują maksymalnie cztery leki hipotensyjne, zastosowanie netarsudilu pozwala na obniżenie IOP w pewnym stopniu, jednak częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych lub niewystarczającej skuteczności była wysoka [23].

2.2. AR-12286

AR-12286 jest wysoce selektywnym inhibitorem opracowanym przez tą samą firmę, co netarsudil. W badaniu z 2016 roku wykazano, że AR-12286 obniża IOP u pacjentów z jaskrą lub OHT w ciągu jednego tygodnia, przy czym najlepszy efekt w zakresie obniżenia IOP osiągnięto przy zastosowaniu 0,25% AR -12286, po podawaniu dwa razy dziennie [24]. Z kolei w badaniu z lutego 2023 badano mechanizmy obniżania IOP przez AR-12286 w nadciśnieniu ocznym indukowanym steroidami (*ang. steroid-induced ocular hypertension SIOH*).

Badanie to przeprowadzono na pięćdziesięciu sześciu myszach (za zgodą *Institutional Animal Care and Use Committee*), które podzielono na cztery grupy: z solą fizjologiczną (grupa Saline), z deksametazonem (DEX), DEX +

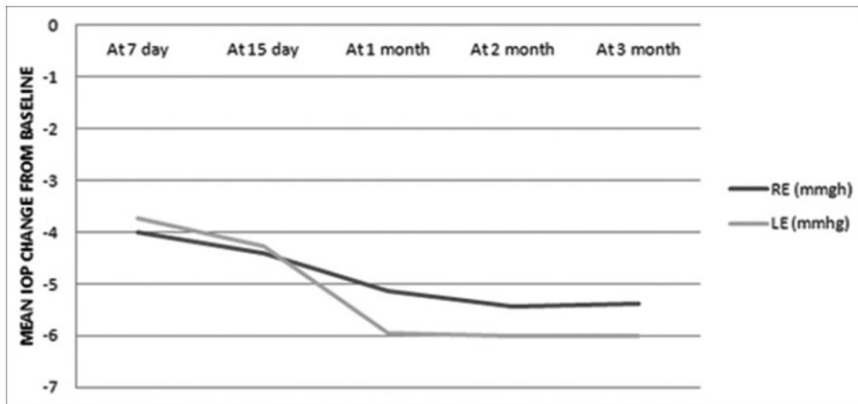
AR-12286 i z zaprzestaniem podawania DEX (DEX-DC). IOP mierzono co tydzień we wszystkich grupach przez pierwsze cztery tygodnie. Od 5 tygodnia grupa DEX-DC była kontynuowana, ale z zaprzestaniem leczenia DEX, co spowodowało powrót IOP do normy, a pozostałe grupy były leczone zgodnie z przyjętym planem, z poziomem IOP mierzonym co drugi dzień przez kolejny tydzień. W celu zobrazowania wzoru odpływu w TM i określenia efektywnego obszaru filtracji (*ang. effective filtration area EFA*) TM do komory przedniej wstrzyknięto fluoroscencyjny znacznik. Następnie przekroje z regionów o wysokim i niskim stężeniu znacznika były przetwarzane do mikroskopii elektronowej.

Zgodnie z wynikami badania miejscowe stosowanie AR-12286 zmniejszyło IOP w oczach myszy SIOH w ciągu tygodnia poprzez zwiększenie EFA w TM. Zwiększenie EFA było powiązane z rozszerzeniem JCT w regionach o wysokim i niskim stężeniu znacznika oraz zmniejszenie odkładania macierzy pozakomórkowej (*ang. extracellular matrix ECM*) w TM. Według danych AR-12286 w połączeniu z ciągłym miejscowym leczeniem steroidami, zmniejszał IOP w oczach SIOH bardziej skutecznie niż przerwanie leczenia DEX. W porównaniu do badania, w którym mierzono działanie netarsudilu na oczy myszy SIOH [25], w badaniu z AR-12286 również zaobserwowano stałe zmniejszenie IOP w ciągu jednego tygodnia. Jednak redukcja IOP w przypadku AR-12286 była większa (od ~60% do 70%) niż w przypadku netarsudilu. Zostało także stwierdzone, że AR-12286 odwróciło wywołane przez steroidy zagęszczenie JCT i wzrost odkładania ECM w TM. Podsumowując, AR-12286 może zmniejszyć indukowany steroidami wzrost IOP skuteczniej niż pięć tygodni steroidoterapii DC, co sugeruje, że AR-12286 jest obiecującą opcją terapeutyczną dla obniżenia IOP u pacjentów, u których zaprzestanie leczenia steroidami może nie być praktyczne [18].

2.3. Ripasudil

Ripasudil to chlorowodorek, który jest pierwszym na świecie inhibitorem ROCK, który obniża IOP poprzez zwiększenie konwencjonalnego odpływu cieczy wodnistej przez TM i SC. Ripasudil został zatwierdzony przez *Pharmaceuticals and Medical Device Agency (PMDA)* w Japonii w 2014 w postaci 0,4% roztworu okulistyczny jako pierwszy na świecie lek na jaskrę o działaniu hamującym Rho-kinazę. W Indiach ripasudil jest jedną z nowszych cząsteczek w terapii jaskry, wprowadzoną na rynek w 2020 roku.

Przeprowadzono randomizowane badanie, w którym sprawdzano bezpieczeństwo i skuteczność ripasudilu dodanego do schematu leczenia u pacjentów ze słabo kontrolowaną jaskrą w ramach maksymalnej terapii medycznej, którzy w przeciwnym razie wymagaliby interwencji chirurgicznej. Badanie obejmowało pacjentów w wieku 18-70 lat, u których rozpoznano POAG i przyjmowali na stałe dwa lub więcej leków przeciw jaskrowych, ale poziom IOP był u nich niekontrolowany. W trakcie badania, grupie pacjentów podawano krople 0,4% ripasudilu, jako terapię wspomaganą do trwającego leczenia jaskry, i następnie przez 3 miesiące kontrolowano ostrość widzenia, poziom IOP, odcinek przedni i dno oka oraz sprawdzano wystąpienie ewentualnych działań niepożądanych. Badanie wykazało statystyczne zmniejszenie wartości IOP we wszystkich okresach czasu z maksymalnym zmniejszeniem po trzech miesiącach (rycina 2.). Wszyscy pacjenci (100%) w tym badaniu osiągnęli wcześniej założony docelowy poziom IOP przy zastosowaniu ripasudilu [25, 26].



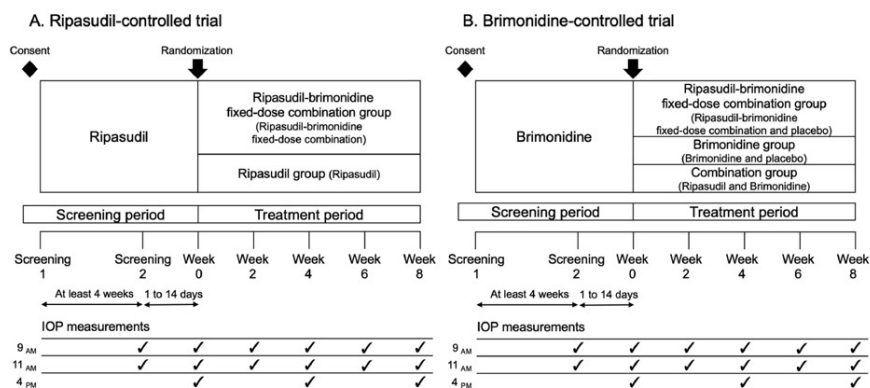
Rycina 2. Średnie zmiany IOP w stosunku do wartości wyjściowej, u pacjentów, którym podawano ripasudil do prawego oka (RE) i lewego oka (LE), [27]

Pod względem kontroli bezpieczeństwa, to najczęstszym działaniem niepożądanym było przekrwienie spojówek, które zwykle było przemijające, łagodne i nie stanowiło powodu do przerwania leczenia. Z badania wynikało, że dodanie ripasudilu do istniejącej terapii maksymalnej powodowało dodatkowe działanie obniżające IOP, czego głównym powodem był odmienny mechanizm działania w porównaniu do innych leków przeciw jaskrowych [27].

2.3.1. Ripasudil w połączeniu z brymonidyną

Stałe połączenie ripasudilu i brymonidyny (*ang. ripasudil–brimonidine fixed-dose combination RBFC*) to nowatorskie rozwiązanie okulistyczne do leczenia jaskry, łączące ripasudil i agonistę $\alpha 2$ -adrenoreceptora - winiana brymonidyny (brymonidyna). RBFC jest lekiem o potrójnym mechanizmie działania. Obniża on IOP poprzez działanie ripasudilu na większy konwencjonalny odpływ cieczy wodnistej, hamujące działanie brymonidyny na produkcję płynu wodnego oraz poprzez zwiększające działanie na drogę odpływu naczyniowo-skórnego.

W celu stwierdzenia wyższość obniżającego IOP działania RBFC w stosunku do roztworu okulistycznego ripasudilu 0,4% lub brymonidyny 0,1%, przeprowadzono dwa prospektywne wielośrodkowe, randomizowane, aktywnie kontrolowane badania. W badaniu uwzględniono pacjentów z POAG lub OHT, u których IOP wynosiło ≥ 18 mm Hg podczas leczenia samym ripasudilem lub brymonidyną. Pierwsza grupa była kontrolowana przez ripasudil, gdzie pacjenci byli następnie randomizowani do dwóch grup (RBFC i ripasudil) w stosunku 1:1, a druga grupa była kontrolowana przez brymonidynę, gdzie pacjenci byli randomizowani do trzech grup (RBFC, brymonidyna i połączenie ripasudilu z brymonidyną) w stosunku 2:2:1. Przypisane leki były podawane dwa razy na dobę przez osiem tygodni (rycina 3.) [28].

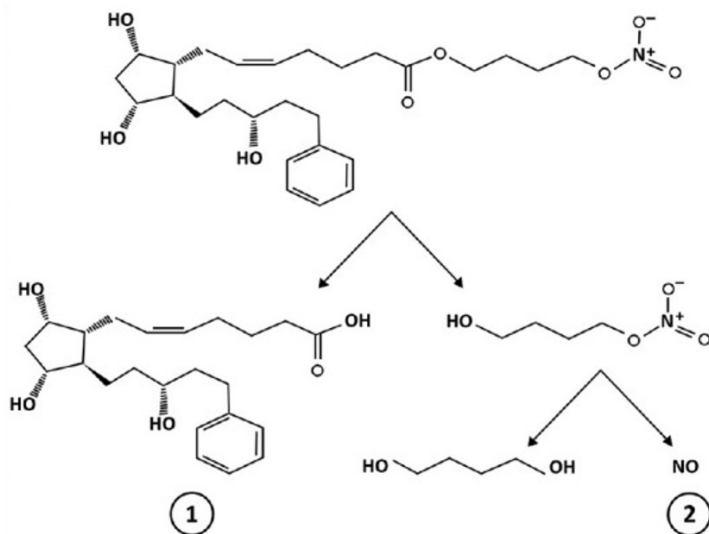


Rycina 3. Projekt badania, badane leki dla każdej grupy badawczej oraz harmonogramy badania kontrolowanego ripasudilem (A) i badania kontrolowanego brymonidyną (B). Podczas badania przesiewowego 1. rozpoczęto co najmniej cztery tygodnie monoterapii ripasudilem 0,4% lub brymonidyną 0,1%. Podczas badania przesiewowego 2. oceniano IOP pod względem kwalifikacji do dalszego badania. W tygodniu 0. kwalifikujących się pacjentów randomizowano do badanych leków. IOP mierzono o godzinie 9 rano (przed wlewem) i 11 rano (2 godziny po wlewie) w każdej wizycie od przesiewu 2. do tygodnia 8. u wszystkich uczestników i o 4 PM (7 godzin po wlewie) w wizytach w tygodniach 0, 4 i 8 u pacjentów, którzy wyrazili zgodę na pomiar o 4 PM, [28]

Z tych badań klinicznych wynika, że RFBC wykazuje lepszy efekt w obniżeniu IOP niż stosowanie samego ripasudilu lub brymonidyny. Odnotowano również różnice w zakresie średniego IOP o różnych godzinach, co wskazuje na długotrwały addytywny efekt obniżenia IOP przez RBFC o około 1 mm Hg w ciągu dnia w porównaniu do samego ripasudilu lub brymonidyny [28]. W badaniu *European Glaucoma Prevention Study* wykazano, że obniżenie IOP o 1 mm Hg w stosunku do wartości wyjściowej zmniejsza ryzyko rozwoju POAG u pacjentów z OHT o 11%, dlatego też addytywny efekt obniżenia IOP w przypadku RBFC o około 1 mm Hg w ciągu dnia ma znaczenie kliniczne [28,29].

3. CZĄSTECZKA LATANOPROST BUNOD

Latanoprost bunod (LBN) jest zmodyfikowaną prostaglandyną posiadającą cząsteczkę dostarczającą tlenek azotu (NO). LBN obniża IOP na dwa sposoby: analog prostaglandyny (kwas latanoprostowy) zwiększa wypływ cieczy wodnistej z komory twardej oka, podczas gdy NO powoduje relaksację mięśni gładkich i rozszerzenie naczyń w różnych tkankach oka, w tym w TM, SC i ciele rzęskowym. LBN jest więc pojedynczą cząsteczką, która dostarcza dwóch aktywnych metabolitów, które działają poprzez dwa różne szlaki w celu zmniejszenia IOP (Rycina 4.), [30,31].



Rycina 4. Dwa aktywne metabolity LBN: kwas latanoprostowy (1) i tlenek azotu (2), [32]

Cząsteczka LBN należy do leków miejscowych i została zatwierdzona przez FDA w 2017 do leczenia OAG i OHT [32]. W 2016 i 2019 były przeprowadzane liczne badania kliniczne, których celem było porównania LBN stosowanego w postaci monoterapii tylko z jednym innym środkiem. W badaniu *VOYAGER*, LBN był porównywany z jednodniowym podawaniem latanoprostu 0,005%, z kolei w badaniach *APOLLO*, *LUNAR* i *JUPITER*, LBN był porównywany z dwukrotnym podawaniem timololu 0,5%. W badaniach stwierdzono, że LBN obniża IOP istotnie bardziej niż latanoprost 0,005% lub timolol 0,5%. Bezpieczeństwo i skuteczność długoterminową LBN wykazano w badaniach III fazy *APOLLO*, *LUNAR* i *JUPITER*, z których wynikało, że LBN jest dobrze tolerowanym i bezpiecznym klinicznie środkiem [33-36].

W badaniu z 2022 badano długoterminową skuteczność stosowania LBN w opornych na leczenie przypadkach jaskry. W celu zbadania LBN w realnym środowisku klinicznym, gdzie najczęściej stosowany jest w postaci terapii wspomagającej, pacjenci brani pod uwagę w tym badaniu, przed rozpoczęciem leczeniem LBN, musieli wcześniej wykorzystywać minimum trzy środki miejscowe i mieć dwa udokumentowane pomiary IOP. Po rozpoczęciu leczenia LBN dane kontrolne rejestrowano w odstępach 3, 6 i 12-miesięcznych. Po zakończeniu badania stwierdzono, że podczas wizyt kontrolnych, IOP zostało zmniejszone odpowiednio o 2,76, 2,92 i 4,63 mmHg w porównaniu z wartością wyjściową ($p < 0,0001$) i było one stabilne przez cały czas trwania badania. Zaproponowano również, że LBN może zapewniać klinicznie istotne obniżenie IOP, gdy jest stosowana w połączeniu z innymi lekami i przy maksymalnej terapii. Oprócz tego stwierdzono, że LBN może być pomocne w leczeniu jaskry w późnym stadium, ponieważ 73% wziętych do badania oczu zostało sklasyfikowane z ciężką jaskrą [32].

4. IMPLANTY WEWNĄTRZGAŁKOWE

Implant wewnątrzgałkowy bimatoprostu (*Durysta*) to biodegradowalny implant w kształcie pręta oparty na platformie *Novadur*[®] z matrycą z kwasu poli (mlekowo-glikolowego), zapewniający stałe uwalnianie bimatoprostu przez okres do 6 miesięcy. Implant ten zawiera 10 µg bimatoprostu i po podaniu do wnętrza gałki implant powoli uwalnia bimatoprost w celu obniżenia IOP, w wyniku hydrolizy i metabolizmu polimerów do dwutlenku węgla i wody. Do podania wewnątrzgałkowego używa się sterylnego, jednorazowego aplikatora o średnicy 0,37mm.

W dwóch badaniach klinicznych 3. fazy testowano implant bimatoprostu: 10 µg i 15 µg z podawanym dwa razy dziennie maleinianem timolu 0,5% w postaci kroplami do oczu. Z badań wynikało, że oba implanty nie były gorsze od względem skuteczności w obniżaniu IOP od miejscowych kropli do oczu z timolem 0,5%. Odnotowano, że w 12. tygodniu, u 72% pacjentów leczonych bimatoprostem 10 µg, IOP obniżyło się o 20% w porównaniu do wartości początkowej w badanym oku, a w 15. tygodniu u 57% pacjentów. Jednak w porównaniu do timolu 0,5% stosowanie implantów bimatoprostu było związane z wystąpieniem większej liczby zdarzeń niepożądanych, takich jak obrzęk rogówki i utrata komórek śródbłonna (szczególnie w przypadku implantu 15 µg po wielokrotnym podaniu). W wyniku badań implant bimatoprostu 10 µg uznano za charakteryzujący się najlepszą równowagą pomiędzy bezpieczeństwem i skutecznością [39-43].

W 2021 zostało zakończone badanie (NCT023636946), którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bimatoprostu o przedłużonym uwalnianiu (*ang. sustained-release SR*) do selektywnej trabekuloplastyki laserowej (*ang. selective laser trabeculoplasty SLT*). Do badania włączono 144 uczestników z OAG lub OHT, którzy nie byli leczeni miejscowymi lekami IOP z powodów innych niż brak skuteczności tych leków (np. z powodu nietolerancji) i zostali randomizowani do grupy leczonej bimatoprostem SR 15 µg lub SLT. Porównywanie poziomu IOP z 4, 12, 24 tygodnia w stosunku do poziomu początkowego, wykazało, że Bimatoprost SR 15 µg nie jest gorszy w obniżaniu IOP od SLT. Inne trwające badanie (NCT02507687) porównuje efekt obniżenia IOP i bezpieczeństwo stosowania bimatoprostu SR w porównaniu z SLT u pacjentów z OAG lub OHT, u których leki miejscowe obniżające IOP nie działają w wystarczającym stopniu. Oba te badania mogą stanowić wsparcie podczas podejmowania decyzji klinicznej odnośnie rozpoczęcia terapii implantem bimatoprostu SR, ale należy również rozważyć długoterminowe bezpieczeństwo, powtarzalność i efektywność kosztową [42].

5. PODSUMOWANIE

Wiele pacjentów z jaskrą lub OHT musi poddawać się leczeniu całe życie, a pomimo dostępności wielu dostępnych leków hipotensyjnych do oczu, u znacznej liczby pacjentów kontrola IOP jest niewystarczająca, co często wymaga przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego wiążącego się z nieodłącznym ryzykiem. Ze względu na to, że mechanizmy inhibitorów ROCK różnią się od innych leków, oprócz stosowania ich w monoterapii mogą one zapewnić

dotatkowe obniżenie IOP, a także być obiecującą opcją terapeutyczną w obniżaniu IOP u pacjentów, którzy są uzależnieni od leczenia steroidami. Inhibitory kinazy Rho pierwszej generacji, pomimo swoich ograniczeń, są skuteczne terapeutycznie. Co ważniejsze, wraz z pojawieniem się inhibitorów kinazy Rho zostały otwarte nowe drzwi do terapii. Natomiast LBN ze względu na swoje dwojakie działanie może być użyteczny jako środek dodatkowy do obniżenia IOP u pacjentów z ciężką jaskrą na maksymalnej terapii. Z kolei nowe systemy trwałego dostarczania leków są obiecującą terapią leczenia dla osób, które skarżą się na trudności w przyjmowaniu kropeł i skomplikowanymi schematami przyjmowania wielu leków w tym samym czasie [15,18,32].

Podsumowując, jeśli tempo rozwoju i ilości badań nad nowymi lekami zostanie utrzymane, w opiece nad pacjentami chorującymi na jaskrę będą pojawiać się coraz to nowsze i skuteczniejsze terapie, które będą lepiej zahamowywać rozwój jaskry.

REFERENCJE

- [1] Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*. Published online November 24, 2020. doi:10.7759/cureus.11686
- [2] Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, Heckler L, Hutnik C, Jinapriya D, Shuba L, Yan D, Day R. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective. *J Ophthalmol*. 2016;2016:6509809. doi: 10.1155/2016/6509809. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27895937; PMCID: PMC5118538.
- [3] Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, et al. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective. *Journal of Ophthalmology*. 2016;2016:1-22. doi:10.1155/2016/6509809
- [4] Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
- [5] Cvenkel B, Kolko M. Current Medical Therapy and Future Trends in the Management of Glaucoma Treatment. *Journal of Ophthalmology*. 2020;2020:1-14. doi:10.1155/2020/6138132

- [6] Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29032195.
- [7] Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013 Oct;156(4):724-30. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.027. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23932216.
- [8] Yadav KS, Rajpurohit R, Sharma S. Glaucoma: Current treatment and impact of advanced drug delivery systems. *Life Sci*. 2019 Mar 15;221:362-376. doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.029. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797820.
- [9] Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Feb;13(1):43-9. doi: 10.1016/j.coph.2012.10.001. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23092679.
- [10] Adeghate J, Rahmatnejad K, Waisbourd M, Katz LJ. Intraocular pressure-independent management of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2019 Jan-Feb;64(1):101-110. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.08.005. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30300625.
- [11] Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct;120(10):1268-79. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268. PMID: 12365904.
- [12] Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30. doi: 10.1001/archophth.120.6.701. PMID: 12049574.

- [13] The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):429-40. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9. PMID: 11024415.
- [14] Pham AT, Bradley C, Casey C, Jampel HD, Ramulu PY, Yohannan J. Effectiveness of Netarsudil versus Brimonidine in Eyes already Being Treated with Glaucoma Medications at a Single Academic Tertiary Care Practice: A Comparative Study. *Current Therapeutic Research*. 2023;98:100689. doi:10.1016/j.curtheres.2022.100689
- [15] Chakrabarti A, Mohan N, Nazm N, Mehta R, Edward D. Newer advances in medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(6):1920. doi:10.4103/ijo.ijo_2239_21
- [16] Inoue T, Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: A novel glaucoma therapy. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2013;37:1-12. doi:10.1016/j.preteyeres.2013.05.002
- [17] Tanna AP, Johnson M. Rho Kinase Inhibitors as a Novel Treatment for Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1741-1756. doi:10.1016/j.ophtha.2018.04.040
- [18] Ren R, Humphrey AA, Kopczynski C, Gong H. Rho Kinase Inhibitor AR-12286 Reverses Steroid-Induced Changes in Intraocular Pressure, Effective Filtration Areas, and Morphology in Mouse Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(2):7. doi:10.1167/iovs.64.2.7
- [19] Patel P, Patel BC. Netarsudil Ophthalmic Solution. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 24, 2022.
- [20] Lee JWY, Chan PP, Zhang X, Chen LJ, Jonas JB. Latest Developments in Normal-Pressure Glaucoma: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, Etiology, Causes and Mechanisms to Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019;8(6):457-468. doi:10.1097/01.APO.0000605096.48529.9c
- [21] Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, Kopczynski CC, Novack GD; AR-13324-CS202 Study Group. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2015;122(2):302-307. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.022

- [22] Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, et al. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol.* 2018;186:116-127. doi:10.1016/j.ajo.2017.11.019
- [23] Prager AJ, Tang M, Pleet AL, Petito LC, Tanna AP. Effectiveness and Tolerability of Netarsudil in Combination with Other Ocular Hypotensive Agents. *Ophthalmol Glaucoma.* 2021;4(6):597-603. doi:10.1016/j.ogla.2021.03.014
- [24] Skaat A, Jasien JV, Ritch R. Efficacy of Topically Administered Rho-Kinase Inhibitor AR-12286 in Patients With Exfoliation Syndrome and Ocular Hypertension or Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016;25(9):e807-e814. doi:10.1097/IJG.0000000000000508
- [25] Li G, Lee C, Read AT, et al. Anti-fibrotic activity of a rho-kinase inhibitor restores outflow function and intraocular pressure homeostasis. *Elife.* 2021;10:e60831. Published 2021 Mar 30. doi:10.7554/eLife.60831
- [26] Pattabiraman PP, Rao PV. Mechanistic basis of Rho GTPase-induced extracellular matrix synthesis in trabecular meshwork cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010;298(3):C749-C763. doi:10.1152/ajpcell.00317.2009
- [27] Jethva J, Bhagat P, Prajapati K, Tank G. Safety, efficacy, and patient selection of ripasudil in patients with uncontrolled glaucoma with maximum conventional medical therapy. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(6):2020-2023. doi:10.4103/ijo.IJO_3145_21
- [28] Tanihara H, Yamamoto T, Aihara M, et al. Ripasudil-Brimonidine Fixed-Dose Combination vs Ripasudil or Brimonidine: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials [published online ahead of print, 2022 Nov 21]. *Am J Ophthalmol.* 2022;248:35-44. doi:10.1016/j.ajo.2022.11.017
- [29] Miglior, S., Torri, V., Zeyen, T., Pfeiffer, N., Vaz, J. C., Adamsons, I., & European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. (2007). Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *American journal of ophthalmology*, 144(2), 266-275.

- [30] Cavet ME, Vollmer TR, Harrington KL, VanDerMeid K, Richardson ME. Regulation of Endothelin-1-Induced Trabecular Meshwork Cell Contractility by Latanoprostene Bunod. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(6):4108-4116. doi:10.1167/iovs.14-16015
- [31] Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, Mehta R, Edward DP. Newer advances in medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(6):1920-1930. doi:10.4103/ijo.IJO_2239_21
- [32] Zhou B, Bekerman VP, Khouri AS. Use of Latanoprostene Bunod as Adjunctive Glaucoma Therapy in Refractory Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2022;16(3):166-169. doi:10.5005/jp-journals-10078-1386
- [33] Khouri AS, Serle JB, Bacharach J, et al. Once-daily netarsudil versus twice-daily timolol in patients with elevated intraocular pressure: the randomized phase 3 ROCKET-4 study. *Am J Ophthalmol.* 2019;204:97–104. doi: 10.1016/j.ajo.2019.03.002.
- [34] Shaw PX, Sang A, Wang Y, et al. Topical administration of a rock/net inhibitor promotes retinal ganglion cell survival and axon regeneration after optic nerve injury. *Exp Eye Res.* 2016;158:33–42. doi: 10.1016/j.exer.2016.07.006.
- [35] Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, et al. Latanoprostene bunod 0.024% versus timolol maleate 0.5% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the APOLLO study. *Ophthalmology.* 2016;123(5):965–973. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.019.
- [36] Medeiros FA, Martin KR, Peace J, et al. Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR study. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:250–259. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.012.
- [37] Sirinek PE, Lin MM. Intracameral sustained release bimatoprost implants (Durysta). *Semin Ophthalmol.* 2022;37(3):385-390. doi:10.1080/08820538.2021.1985145
- [38] Cvenkel B, Kolko M. Devices and Treatments to Address Low Adherence in Glaucoma Patients: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;12(1):151. Published 2022 Dec 24. doi:10.3390/jcm12010151

- [39] Medeiros FA, Walters TR, Kolko M, et al. Phase 3, Randomized, 20-Month Study of Bimatoprost Implant in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension (ARTEMIS 1). *Ophthalmology*. 2020;127(12):1627-1641. doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.018
- [40] Stamer WD, Perkumas KM, Kang MH, Dibas M, Robinson MR, Rhee DJ. Proposed Mechanism of Long-Term Intraocular Pressure Lowering With the Bimatoprost Implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(3):15. doi:10.1167/iovs.64.3.15
- [41] Medeiros FA, Sheybani A, Shah MM, et al. Single Administration of Intracameral Bimatoprost Implant 10 µg in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(4):1517-1537. doi:10.1007/s40123-022-00527-6
- [42] Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm*. 2009 Nov-Dec;15(9):728-40. doi: 10.18553/jmcp.2009.15.9.728. PMID: 19954264.
- [43] Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, Farris K, Heisler M, Resnicow K, Lee PP. The Most Common Barriers to Glaucoma Medication Adherence: A Cross-Sectional Survey. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1308-16. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.026. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25912144; PMCID: PMC4485580.

PODSUMOWANIE NAJNOWSZYCH METOD LECZENIA DERMOGRAFIZMU OBJAWOWEGO

Oskar Fogiel, Vanessa Gąsiorowska, Konrad Gigoń,
Karolina Grodkowska, Paulina Jaruga, Michał Tutaj

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

Abstrakt: Pokrzywka, a w szczególności dermografizm objawowy, jest problemem klinicznym wymagającym skutecznego leczenia. Pokrzywka jest chorobą wywołaną przez aktywność komórek tucznych, które wydzielają histaminę i inne mediatory, prowadząc do rozszerzenia naczyń krwionośnych i rekrutacji komórek do zmian pokrzywkowych. Dermografizm objawowy to najczęstszy podtyp przewlekłej pokrzywki indukowanej, objawiający się pojawianiem się swędzenia, pieczenia i liniowych bąbli na skórze wywołanych przez siłę nacisku. Skala UAS jest najczęściej stosowaną skalą do oceny pokrzywki. Terapia przeciwhistaminowa jest pierwszą linią leczenia, a omalizumab jest zalecany w trzeciej linii terapii u pacjentów z dermografizmem objawowym, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przeciwhistaminowe. Lirentelimab może pomóc w leczeniu objawów skórnych związanych z chorobami alergicznymi, takimi jak pokrzywka i dermografizm, poprzez hamowanie aktywacji i degranulacji komórek tucznych oraz zmniejszenie ilości eozynofili w tkankach. Badania wykazały poprawę jakości życia i zmniejszenie aktywności choroby u pacjentów z dermografizmem objawowym, którzy otrzymywali omalizumab. Stosowanie antagonistów H_2 nie jest zalecane w obecnych wytycznych, ale może być korzystne z ekonomicznego punktu widzenia w niektórych krajach. Nifedypina nie jest skuteczna w leczeniu choroby i nie zaleca się jej dłuższego stosowania ze względu na niski poziom zaleceń w wytycznych. Konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań z randomizacją, aby ocenić sens zwiększania dawki antagonistów receptora H_1 drugiej generacji w terapii pacjentów z dermografizmem objawowym. Znalezienie bardziej specyficznych markerów histologicznych dla różnych podtypów pokrzywki jest również ważne, aby umożliwić jej rozróżnienie od innych zaburzeń.

Słowa kluczowe: Pokrzywka, dermografizm, omalizumab, lirentelimab

Abstract: Urticaria, particularly symptomatic dermographism, is a clinical problem that requires effective treatment. Urticaria is a disease caused by the activity of mast cells, which release histamine and other mediators, leading to the dilation of blood vessels and recruitment of cells to urticarial lesions. Symptomatic dermographism is the most common subtype of

chronic inducible urticaria, characterized by the appearance of itching, burning, and linear blisters on the skin induced by pressure. The Urticaria Activity Score (UAS) is the most commonly used scale for assessing urticaria. Antihistamine therapy is the first line of treatment, and omalizumab is recommended as third-line therapy in patients with symptomatic dermographism who have not responded to antihistamine treatment. Lirentelimab may help in the treatment of skin symptoms associated with allergic diseases, such as urticaria and dermographism, by inhibiting the activation and degranulation of mast cells and reducing the amount of eosinophils in tissues. Studies have shown an improvement in the quality of life and a reduction in disease activity in patients with symptomatic dermographism who received omalizumab. The use of H₂ antagonists is not recommended in current guidelines, but it may be beneficial in terms of cost in some countries. Nifedipine is not effective in the treatment of the disease and its prolonged use is not recommended due to the low level of recommendations in the guidelines. Well-designed randomized trials are needed to evaluate the sense of increasing the dose of second-generation antihistamines in the therapy of patients with symptomatic dermographism. Finding more specific histological markers for different subtypes of urticaria is also important to distinguish it from other disorders.

Keywords: Urticaria, dermographism, omalizumab, lirentelimab

1. WSTĘP

Pokrzywka to stan, w którym występują bąble, obrzęk naczynioruchowy lub oba te objawy jednocześnie. Aby rozpoznać pokrzywkę, konieczne jest odróżnienie jej od innych zaburzeń, które także charakteryzują się obecnością bąbli, obrzękiem naczynioruchowym lub obydwoma objawami, takich jak np. anafilaksja, zespoły autoimmunologiczne, pokrzywkowe zapalenie naczyń lub obrzęk naczynioruchowy wywołany bradykininą, w tym wrodzony obrzęk naczynioruchowy [1].

Pokrzywka występuje w różnych postaciach, co prowadzi do zróżnicowanego spektrum klinicznych objawów. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować jednocześnie co najmniej dwa typy pokrzywki. Wytyczne EAACI/GA²LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki, zalecają, by klasyfikować pokrzywkę na podstawie czasu trwania objawów na przewlekłą (> 6 tygodni) oraz ostrą (≤ 6 tygodni). Pokrzywkę należy klasyfikować również na spontaniczną (bez określonych czynników wywołujących) i indukowaną (z obecnością określonych czynników wywołujących). Wytyczne proponują następujące podtypy przewlekłej indukowanej pokrzywki: pokrzywka z zimna, opóźniona pokrzywka z ucisku, pokrzywka z ciepła, pokrzywka słoneczna, obrzęk naczynioruchowy wibracyjny, pokrzywka kontaktowa, pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka akwa-geniczna i dermografizm objawowy (rycina 1.) zwany także urticaria factitia

lub pokrzywką dermograficzną, który zostanie dokładniej poruszony w tym rozdziale [1].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono dermografizm objawowy [opracowanie własne]

2. PATOMECHANIZM POKRZYWKI

Pokrzywka to choroba wywołana przez aktywność komórek tłuszcznych. Mechanizm ten polega na wydzielaniu histaminy i innych mediatorów, w tym czynnika aktywującego płytki krwi (*platelet-activating factor* – PAF) oraz cytokin uwalnianych przez aktywowane komórki tłuszczne skóry. Prowadzi to do aktywacji nerwów czuciowych, rozszerzenia naczyń krwionośnych, wynaczy-nienia osocza oraz rekrutacji komórek do zmian pokrzywkowych. Sygnały aktywujące komórki tłuszczne w pokrzywce są heterogeniczne i zróżnicowane, zależnie od choroby podstawowej. Histologicznie, bąble charakteryzują się obrzękiem górnych i środkowych warstw skóry, a także poszerzeniem i zwiększeniem przepuszczalności żył pozawłośniczkowych i naczyń limfatycznych górnych warstw skóry, prowadzącym do prześięku surowicy do otaczających tkanek. W przebiegu obrzęku naczynioruchowego zachodzą podobne zmiany, głównie jednak w dolnych warstwach skóry i w tkance podskórnej [1]. Ze względu na niejednolity patomechanizm pokrzywek autorzy twierdzą, że konieczne jest znalezienie bardziej specyficznych markerów histologicznych dla różnych podtypów pokrzywki, które umożliwią rozróżnienie pokrzywki od innych zaburzeń [2].

3. POKRZYWKA A JAKOŚĆ ŻYCIA

Pokrzywka przewlekła stanowi znaczące obciążenie zarówno dla pacjentów i ich bliskich, jak również dla systemu opieki zdrowotnej i społeczeństwa jako całości. W celu lepszego zrozumienia i zarządzania chorobą stosuje się różne narzędzia diagnostyczne i pomiarowe, takie jak skala aktywności pokrzywki (*urticaria activity score* - UAS), skala aktywności obrzęku naczynioruchowego (*angioedema activity score* - AAS), kwestionariusz jakości życia pacjentów z pokrzywką przewlekłą (*CU quality of life* - CU-Q2oL), kwestionariusz jakości życia pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (*angioedema quality of life* - AE-QoL) oraz test kontroli pokrzywki (*urticaria control test* - UCT). Te narzędzia pozwalają na dokładniejszą ocenę stanu pacjenta, a także na monitorowanie postępów w leczeniu i określenie skuteczności stosowanych terapii [1]. Skala UAS jest najczęściej wykorzystywanym narzędziem do oceny aktywności pokrzywki przewlekłej oraz jej wpływu na samopoczucie i komfort pacjenta. Skala ta opiera się na ocenie liczby bąbli pokrzywkowych oraz nasilenia świądu w skali od 0 do 3 punktów dla każdego z objawów. Jest to prosta i przejrzysta skala, która jest szeroko stosowana przez lekarzy i pacjentów. Modyfikacja skali UAS uwzględnia analizę nasilenia objawów pokrzywki przez 7 kolejnych dni, co pozwala na obiektywną ocenę przebiegu pokrzywki i skuteczności stosowanych metod terapeutycznych (tab. 1). UAS7 – punkty z każdego dnia są sumowane przez tydzień maksymalny tygodniowy wskaźnik to 42 [3].

Dostępne informacje sugerują, że występowanie pokrzywki ma wpływ faktyczny na zarówno obiektywne funkcjonowanie, jak i subiektywne samopoczucie pacjentów [4-6].

W badaniu z 1997 roku O'Donnell i wsp. wykazali, że pacjenci z przewlekłą spontaniczną pokrzywką mają podobne wyniki w ocenie stanu zdrowia do pacjentów z chorobą wieńcową, co tylko pokazuje, jak trudne jest życie z tą jednostką chorobową [7].

Tabela 1. Przedstawia skalę UAS do pomiaru nasilenia i aktywności pokrzywki [3]

Nasilenie objawów w skali 0-3	Bąble pokrzywkowe	Świąd
0	Brak	Brak
1 – łagodne	< 20 bąbli/ dobę	Występuje, ale nie jest dokuczliwy

2 – umiarkowane (średnie)	20–50 bąbli/ dobę	Dokuczliwy, ale nie zaburza codziennej aktywności ani snu
3 – duże (intensywne)	> 50 bąbli/ dobę	Nasilony, zaburza codzienną aktywność i sen

4. DERMOGRAFIZM OBJAWOWY

Najczęstszym typem przewlekłej pokrzywki indukowanej jest dermografizm objawowy (SD). Definiuje się go jako pojawianie się swędzenia i/lub pieczenia, a także linijnych bąbli na skórze, wywołanych przez siłę nacisku [8]. U niektórych pacjentów przewlekły świąd objawia się jako uczucie „pełzania po skórze”, bez towarzyszącej mu widocznej wysypki, co z kolei prowadzi do drapania i pojawienia się linijnych bąbli [9]. Zwykle w ciągu 1 do 5 minut po narażeniu skóry na tarcie, np. po zadrapaniu, pojawia się reakcja w postaci bąbla i zaczerwienienia. Objawy te utrzymują się zazwyczaj przez około 30 minut [10]. Około 5% populacji cierpi na SD [11], którego głównymi ofiarą są zazwyczaj młodzi dorośli [12].

4.1. Diagnostyka dermografizmu objawowego

Diagnozę SD stawia się, korzystając z wywiadu i dokumentacji fotograficznej pacjenta, a także testów prowokacyjnych [8]. Testy prowokacyjne zazwyczaj przeprowadza się na przedramieniu dłoniowym lub górnej części pleców, poprzez głaskanie skóry tępym przedmiotem, np. drewnianą szpachelką, tępym końcem ołówka lub końcówką zamkniętego długopisu. Pozytywny wynik testu oznacza pojawienie się bąbla i zaczerwienienia w ciągu 10 minut od prowokacji. W celu dokładniejszej diagnozy, konieczne jest poszukiwanie bardziej specyficznych biomarkerów histologicznych dla różnych podtypów SD, pozwalających odróżnić SD od innych zaburzeń skórnych [8, 10].

Do diagnozowania i oceny progów wyzwalania dla pokrzywki stosuje się różne standardowe jakościowe instrumenty. Przykładem takiego narzędzia jest skalibrowany dermografometr HTZ Limited, to urządzenie w kształcie długopisu ze sprężynową końcówką o szerokości 0,9 mm, który wywiera kontrolowany nacisk na skórę. Innym przykładem jest Dermograder z Indii, który składa się z szablonu i gładzika o regulowanym nacisku spustu. Istnieją 4 poziomy nacisku, od klasy I do klasy IV [13]. Kolejnym narzędziem do diagnozowania SD i oceny progów wyzwalających jest FricTest Moxie z Berlina. Ten instrument posiada plastikowy grzebień z 4 końcówkami o różnych

długościach, które przykładają 4 różne stopnie siły po jednokrotnym pociągnięciu w poprzek przedramienia dłoniowego. Pozytywny wynik testu definiuje się jako swędzący bąbel o szerokości ≥ 3 mm w ciągu 10 minut (ryc. 2) [8, 14]. Rekomenduje się przeprowadzenie testów progowych przy użyciu powyższych narzędzi, które pozwalają określić minimalną siłę wyzwalającą objawy, czyli pojawienie się bąbla i swędzenia. Metoda ta może być stosowana do oceny aktywności choroby u pacjentów przed i po rozpoczęciu leczenia, co pozwala na ocenę skuteczności terapii i zmian w aktywności choroby [15].



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono dodatni wynik testu [opracowanie własne]

5. LECZENIE DERMOGRAFIZMU OBJAWOWEGO

Leczenie ma na celu ustąpienie objawów. Terapia może obejmować kilka podejść, takich jak eliminacja przyczyn choroby, unikanie czynników wywołujących, wywoływanie tolerancji oraz stosowanie leczenia farmakologicznego. W ramach farmakoterapii stosuje się leki, które zapobiegają uwalnianiu mediatorów z komórek tucznych i/lub łagodzą ich skutki. Zasady prowadzenia terapii opierają się na zasadzie intensywności, czyli dawkowanie i intensywność leczenia powinna być dostosowana do potrzeb pacjenta i stopnia zaawansowania choroby. W zależności od przebiegu choroby, intensywność leczenia może być zwiększana lub zmniejszana zgodnie z ustalonym algorytmem terapeutycznym [1].

Wytyczne EAACI/GA²LEN/EDF/WAO zalecają następujący proces

leczenia. W pierwszym rzucie, regularne stosowanie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, blokujących receptor H_1 (anty- H_1 II gen.). Jeśli nie osiągnie się wystarczającej kontroli objawów w ciągu 2-4 tygodni lub wcześniej lub jeśli efekty leczenia nie są zadowalające, dawkę H_1 -bloкера drugiej generacji należy zwiększyć 4-krotnie. W przypadku dalszego braku kontroli objawów, po kolejnych 2-4 tygodniach lub wcześniej pod nadzorem specjalisty należy dodać do anty- H_1 II gen. omalizumab. Jeśli nadal nie osiągnie się wystarczającej kontroli, po 6 miesiącach lub wcześniej lub efekty nie są zadowalające, można dodać do anty- H_1 II gen. cyklosporynę A. Eksperci uważają, że w przypadku leczenia trzeciego rzutu powinien być stosowany omalizumab, ponieważ cyklosporyna A nie jest zarejestrowana do leczenia pacjentów z pokrzywką i wykazuje gorszy profil działań niepożądanych [1].

5.1. Nowoczesne metody leczenia dermografizmu objawowego

5.1.1. Omalizumab

Omalizumab to ludzkie przeciwciało anty-IgE wykazujące dużą skuteczność w leczeniu pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (*chronic spontaneous urticaria* - CSU), która nie odpowiada na leczenie przeciwhistaminowe. W 2014 roku lek został zarejestrowany jako terapia dla CSU. Opisane przypadki sugerują, że pacjenci z pokrzywką fizyczną, w tym SD, również mogą odnieść korzyść z leczenia omalizumabem [16, 17]. Jego działanie polega na wiązaniu wolnej IgE w surowicy i zapobieganiu jej przyczepianiu się do receptora o wysokim powinowactwie na komórkach tucznych i bazofilach. Omalizumab udowodnił swoją skuteczność niezależnie od poziomu całkowitego stężenia IgE w surowicy krwi, co może wynikać z innych, nieznanych jeszcze efektów [18].

Maurer, M i wsp. w 2017 roku opisali, że zastosowanie omalizumabu w dawkach 150 i 300 mg spowodowało wyższy odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi u pacjentów z SD oraz znaczne zmniejszenie aktywności choroby i w konsekwencji polepszenie jakości życia u tych pacjentów [19].

Kulthanan i wsp. 2020 roku przeprowadzili przegląd systematyczny leczenia SD, który wykazał pozytywny wpływ omalizumabu na obniżenie prognozy prowokacji w dwóch badaniach oraz na poprawę objawów ocenianych na podstawie ogólnej oceny pacjenta w jednym badaniu. Niższe dawki omalizumabu, tj. 150 mg raz w miesiącu, mogą być równie skuteczne jak 300 mg, standardowa dawka w przewlekłej pokrzywce spontanicznej, ale potrzebne

są dalsze badania, aby to potwierdzić [15]. W 2019 roku Bumbăcea, R. S. i wsp. opisali przypadek 17-letniego chłopca, który cierpiał od 25 miesięcy na ciężką postać objawowego dermografizmu. Za zgodą rodziców rozpoczęto leczenie omalizumabem w dawce 300 mg/miesiąc, zaczynając od aktywności pokrzywki z ostatnich 7 dni (UAS7) wynoszącej 42. Po obiecującej poprawie po pierwszych trzech dawkach, wskaźnik aktywności pokrzywki ponownie się pogorszył, ostatecznie pod koniec piątej dawki leczenia wynik UAS7 uległ nieznacznej zmianie względem wyjściowego. Pacjent odmówił przyjęcia szóstej dawki omalizumabu zgodnie ze schematem. Podawanie omalizumabu było bardzo dobrze tolerowane, bez działań niepożądanych, jednak u tego pacjenta nie uzyskano pożądanej poprawy pokrzywki [18].

Wskazane jest przeprowadzenie badań klinicznych na większej liczbie pacjentów w celu dalszego zbadania wartości omalizumabu, zindywidualizowanych dawek leków i odstępów między podaniami, a także biomarkerów dla przyszłych algorytmów leczenia w SD [20].

5.1.2. Lirentelimab

Lirentelimab (AK002) to nowy lek, będący pierwszym w swoim rodzaju zhumanizowanym niezfuzyłowanym przeciwciałem IgG₁ skierowanym przeciwko lektynie-8 wiążącej kwas sjałowy [21]. Lirentelimab hamuje aktywację i degranulację komórek tłuszcznych poprzez wiązanie z receptorem CD200R na mastocytach i bazofilach, a także prowadzi do usunięcia eozynofili z krwi i tkanek. W ten sposób lek szeroko wpływa na zmniejszenie liczby eozynofili w tkankach oraz ogólnie hamuje aktywację mastocytów [22].

W badaniu fazy 2a, w którym oceniano pacjentów z pokrzywką cholinergiczną i dermografizmem, u których wcześniej zastosowano omalizumab, stwierdzono znaczącą poprawę wyników testów *Urticaria Control Test* oraz UAS7 we wszystkich grupach. W fazie IIb prowadzone są dalsze badania [22]. W badaniu fazy 2a u 83% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, a u 9% (czterech pacjentów) wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane; żadnego nie przypisywano badanemu leкови. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (43%), zapaleniem nosogardzieli (21%) i ból głowy (19%). Inne mniej powszechne działania obejmowały ból pleców, biegunkę, ból w górnej części brzucha, bóle stawów, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączkę i zapalenie zatok [23].

Lirentelimab jest nowym lekiem biologicznym, aktualnie w trakcie badań klinicznych. Autorzy badania podkreślają znaczenie prowadzenia dalszych

badań nad nowymi alternatywami leczenia pacjentów z CSU [22].

5.2. Starsze metody leczenia dermatografizmu objawowego

Leki przeciwhistaminowe są stosowane w leczeniu pokrzywki już od lat 50. XX wieku [1]. Starsze publikacje zalecały stosowanie m.in. nifedypiny [24] w CSU, jednakże aktualny stan wiedzy medycznej podważa te dane.

5.2.1. Antagoniści receptora H_1 pierwszej generacji

Wcześniejsze leki przeciwhistaminowe, należące do pierwszej generacji, miały silne działanie antycholinergiczne oraz uspokajające na centralny układ nerwowy. Wykazano, że takie leki wywołują wiele interakcji z alkoholem oraz lekami wpływającymi na OUN, takimi jak leki przeciwbólowe, nasenne, uspokajające lub poprawiające nastrój. Mogą one również wpłynąć na fazę REM oraz procesy uczenia się i wydajność. Utrudnienie to jest szczególnie zauważalne podczas wykonywania kilku zadań jednocześnie lub skomplikowanych zadań sensomotorycznych, takich jak prowadzenie samochodu [1]. Eksperci od wielu lat nie zalecają stosowania tej grupy leków, ze względu na ich poważne działania niepożądane [1, 25].

5.2.2. Antagoniści receptora H_2

Obecnie uważa się, że zalecenie dotyczące stosowania antagonistów H_2 i w poprzedniej wersji wytycznych opierało się na niewielu dowodach, a z tego powodu nie zaleca się tej opcji leczenia w algorytmie. Niemniej jednak, stosowanie tej terapii może być korzystne z punktu widzenia kosztów, zwłaszcza w krajach, gdzie systemy opieki zdrowotnej są bardziej restrykcyjne [1].

5.2.3. Nifedypina

Nifedypina jest lekiem, który działa jako antagonistą kanału wapniowego. Dzięki swojemu działaniu spazmolitycznemu na ścianę naczyń krwionośnych, powoduje rozkurcz mięśniówki tętnic. W efekcie następuje zmniejszenie oporu obwodowego, co prowadzi do zwiększenia obwodowego przepływu krwi, a jednocześnie zmniejsza obciążenie następcze [26].

Z wcześniejszych badań wynika, że alternatywna terapia z zastosowaniem nifedypiny była nieskuteczna w leczeniu choroby. Zaleca się zatem nie

stosować jej dłużej ze względu na niski poziom zaleceń w wytycznych [1]. Przeprowadzone badania kliniczne podwójnie zaślepienie z zastosowaniem placebo nie wykazały istotnej różnicy w zmniejszeniu wielkości bąbla między dwiema różnymi dawkami nifedypiny (15 i 30 mg/dobę) a placebo [27].

6. PODSUMOWANIE

Dermografizm objawowy dotyka około 5% populacji. Pacjenci cierpiący na przewlekłą postać pokrzywki mają obniżoną jakość życia, ich choroba wpływa także na ich bliskich. W ostatnich latach nastąpił znaczący postęp w leczeniu chorób alergicznych. Wprowadzenie terapii biologicznych, zwłaszcza przeciwciał monoklonalnych, umożliwiło skuteczniejsze i bezpieczniejsze leczenie u pacjentów z ciężkimi postaciami tych chorób. Leki takie jak omalizumab są szansą dla pacjentów z opornymi na leczenie wariantami dermografizmu objawowego. Wysokie oczekiwania wiąże się stosunku do innego leku biologicznego jakim jest lirenlimab. Wydaje się być zasadne poszukiwanie innowacyjnych metod terapii SD.

Rozdział ten skupił się na opisanii pokrzywki, a szczególnie na jednym z jej typów, dermografizmie objawowym. Przedstawione argumenty, miały na celu pokazać jak istotny jest to problem kliniczny, jaki postęp w leczeniu osiągnięto dzięki wprowadzeniu przeciwciał monoklonalnych i jakie są najnowsze zasady postępowania z pacjentem cierpiącym na SD.

REFERENCJE

- [1] Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Latiff, A., Baker, D., Ballmer-Weber, B., ... & Maurer, M. (2020). Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki. *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 7(1), 1-28.
- [2] Maurer, M., Weller, K., Bindslev-Jensen, C., Giménez-Arnau, A., Bousquet, P. J., Bousquet, J., ... & Zuberbier, T. (2011). Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report 1. *Allergy*, 66(3), 317-330.
- [3] Nowicki, R. J., Grubska-Suchanek, E., Jahnz-Różyk, K., Kruszewski, J., Trzeciak, M., Wilkowska, A., ... & Śpiewak, R. (2020). Pokrzywka: interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne

- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Alergologia Polska*, 7(1)
- [4] Maurer, M., Staubach, P., Raap, U., Richter-Huhn, G., Bauer, A., Ruëff, F., ... & Chapman-Rothe, N. (2017). H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought—first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clinical & Experimental Allergy*, 47(5), 684-692.
- [5] Maurer, M., Staubach, P., Raap, U., Richter-Huhn, G., Baier-Ebert, M., & Chapman-Rothe, N. (2016). ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *British Journal of Dermatology*, 174(4), 892-894.
- [6] Maurer, M., Abuzakouk, M., Bérard, F., Canonica, W., Oude Elberink, H., Giménez-Arnau, A., ... & Balp, M. M. (2017). The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*, 72(12), 2005-2016.
- [7] O'donnell, B. F., Lawlor, F., Simpson, J., Morgan, M., & Greaves, M. (1997). The impact of chronic urticaria on the quality of life. *British Journal of Dermatology*, 136(2), 197-201.
- [8] Magerl, M., Altrichter, S., Borzova, E., Giménez-Arnau, A., Grattan, C. E. H., Lawlor, F., ... & Maurer, M. (2016). The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—The EAACI/GA 2 LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*, 71(6), 780-802.
- [9] Maurer, M., Fluhr, J. W., & Khan, D. A. (2018). How to approach chronic inducible urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(4), 1119-1130.
- [10] Taşkan, O., & Harmaneri, Y. (2006). Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 20(1), 58-62.
- [11] Abajian, M., Schoepke, N., Altrichter, S., Zuberbier, T., & Maurer, M. (2014). Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunology and Allergy Clinics*, 34(1), 73-88.

- [12] Zuberbier, T., & Maurer, M. (2007). Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta dermato-venereologica*, 87(3).
- [13] Pasricha, J. S., & Dhillon, P. I. (1985). Grading the response in dermographic urticaria. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 51, 31.
- [14] Sánchez-Borges, M., González-Aveledo, L., Caballero-Fonseca, F., & Capriles-Hulett, A. (2017). Review of physical urticarias and testing methods. *Current Allergy and Asthma Reports*, 17, 1-9.
- [15] Kulthanan, K., Ungprasert, P., Tuchinda, P., Chularojanamontri, L., Rujitharanawong, C., Kiratiwongwan, R., ... & Maurer, M. (2020). Symptomatic dermographism: A systematic review of treatment options. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(9), 3141-3161.
- [16] Krause, K., Ardelean, E., Kessler, B., Magerl, M., Metz, M., Siebenhaar, F., ... & Maurer, M. (2010). Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*, 65(11), 1494-1495.
- [17] Metz, M., Altrichter, S., Ardelean, E., Keßler, B., Krause, K., Magerl, M., ... & Maurer, M. (2011). Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *International archives of allergy and immunology*, 154(2), 177-180.
- [18] Bumbăcea, R. S., Deaconu, C. G., & Berghea, E. C. (2019). Management problems in severe chronic inducible urticaria: Two case reports. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18(2), 960-963.
- [19] Maurer, M., Schütz, A., Weller, K., Schoepke, N., Peveling-Oberhag, A., Staubach, P., ... & Metz, M. (2017). Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(3), 870-873.
- [20] Uysal, P., Eller, E., Mortz, C. G., & Bindslev-Jensen, C. (2014). An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *Journal of allergy and clinical immunology*, 133(3), 914-915.

- [21] Anesi, S. D., Tauber, J., Nguyen, Q. D., Chang, P., Berdy, G. J., Lin, C. C., ... & Foster, C. S. (2022). Lirentelimab for severe and chronic forms of allergic conjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 150(3), 631-639.
- [22] Kocaturk, E., Saini, S. S., Rubeiz, C. J., & Bernstein, J. A. (2022). Existing and investigational medications for refractory chronic spontaneous urticaria: safety, adverse effects, and monitoring. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*.
- [23] Altrichter, S., Staubach, P., Pasha, M., Singh, B., Chang, A. T., Bernstein, J. A., ... & Maurer, M. (2022). An open-label, proof-of-concept study of lirentelimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149(5), 1683-1690.
- [24] Bressler, R. B., Sowell, K., & Huston, D. P. (1989). Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of allergy and clinical immunology*, 83(4), 756-763.
- [25] Church, M. K., Maurer, M., Simons, F. E. R., Bindslev-Jensen, C., Van Cauwenberge, P., Bousquet, J., ... & Zuberbier, T. (2010). Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy*, 65(4), 459-466.
- [26] European Medicines Agency. Nifedipine PharmaMatch 30-60 mg: Article 29 Referral Annex I, II, III. Published December 16, 2021. Accessed April 10, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nifedipine-pharmamatch-30-60-mg-article-29-referral-annex-i-ii-iii_pl.pdf
- [27] Lawlor, F., Ormerod, A. D., & Greaves, M. W. (1988). Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism. *Dermatology*, 177(5), 287-291.

PSMA PET/CT W WYKRYWANIU PRZERZUTÓW I WZNOWY NOWOTWORU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Karolina Sas, Kamila Tokarczyk,
Damian Zieliński, Natalia Trędot, Kinga Dworak

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

Abstrakt: Rak prostaty jest bardzo częstym nowotworem wśród mężczyzn. Średnio 48 mężczyzn każdego dnia w Polsce dowiaduje się, że jest chorych. Niezmiernie ważne jest, aby choroba była diagnozowana na wczesnym etapie, ponieważ tylko wtedy pacjent ma największe szanse na przeżycie i powrót do zdrowia. Diagnostyka schorzenia obejmuje głównie pomiar wartości parametru PSA, badanie per rectum oraz obrazowanie. Badania obrazowe wykonywane są podczas podejrzenia nowotworu lub kontrolnie po leczeniu tej choroby. Nie są one niestety w stanie wykryć raka we wczesnym stadium, co przekłada się na gorsze rokowanie pacjentów. Nadzieję dla tych mężczyzn może stanowić nowa technika tomografii komputerowej PET/CT, która dzięki wykorzystaniu specyficznego dla prostaty markera o wysokiej czułości i swoistości, możliwe jest wczesne wykrycie raka.

Słowa kluczowe: rak prostaty, PSMA PET/CT

Abstract: Prostate cancer is a common cancer among men. On average, 48 men in Poland learn that they are sick every day. It is extremely important that the disease is diagnosed at an early stage, because only then the patient has the best chance of survival and recovery. Diagnosis of the disease mainly includes the measurement of the PSA parameter value, rectal examination and imaging. Imaging tests are performed when cancer is suspected or as a follow-up after treatment of this disease. Unfortunately, they are not able to detect cancer at an early stage, which translates into a worse prognosis for patients. Hope for these men may be the new PET/CT computed tomography technique, which, thanks to the use of a prostate-specific marker with high sensitivity and specificity, makes it possible to detect cancer early.

Keywords: prostate cancer, PSMA PET/CT

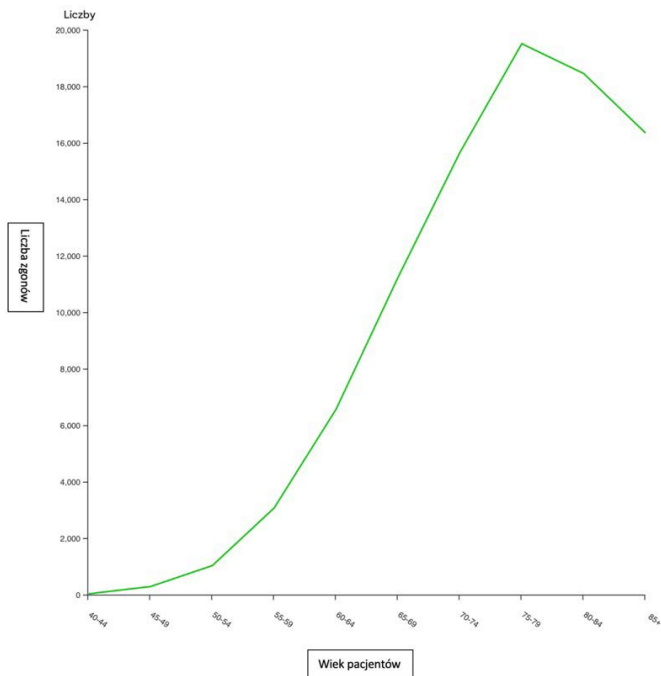
1. WSTĘP

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem złośliwym. Jest to drugi co do częstości występowania nowotwór w Polsce. W każdym roku notuje się większą rozpoznawalność tego schorzenia o 2-2,5% w stosunku do roku poprzedniego. Wśród nowotworów złośliwych aż 95% stanowią gruczolakoraki. Nowotwór ten często nie daje objawów albo przypominają one lekkie przerost gruczołu krokowego. Należą do nich między innymi: częste oraz nocne oddawanie moczu, oddawanie moczu wąskim strumieniem, oddawaniu moczu może sporadycznie towarzyszyć krwimocz [1]. Brak objawów często wynika z pierwotnej lokalizacji nowotworu jakim jest obwodowa część stercza. W przypadku powiększającego się gruczołu krokowego może pojawiać się zastój moczu w pęcherzu, prowadzący z kolei do wodonercza i niewydolności nerek. Nowotwór prostaty może powodować przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, a także do kości, płuc, wątroby oraz mózgu. W zaawansowanym przebiegu choroby pojawia się ból w okolicy lędźwiowej kręgosłupa spowodowany przerzutami do kości w tym obszarze. Ważnym wskaźnikiem choroby nowotworowej jest także znaczna utrata masy [2].

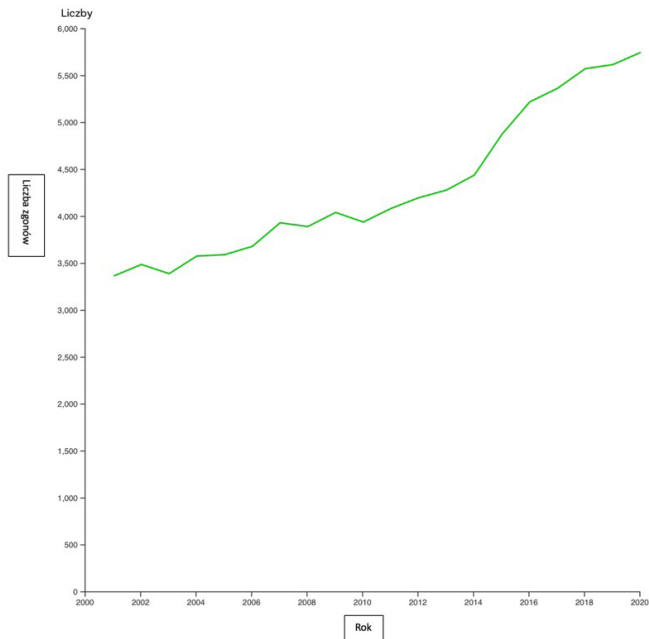
2. EPIDEMIOLOGIA W RAKU STERCZA

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów można zauważyć znaczną tendencję wzrostu zgonów na nowotwór gruczołu krokowego powyżej 55 roku życia, ze szczytem w wieku 75-80 lat (ryc.1)

Zadziwiający jest również fakt, że na przestrzeni lat 2002-2022 śmiertelność wzrosła z 3500 tysięcy osób do około 5500 (ryc.2.). Tak przedstawiające się dane powodują, że profilaktyka, diagnostyka oraz leczenie są rozszerzane o nowe wytyczne. Zauważono również, że dotychczasowa diagnostyka jest obciążona dużym błędem wynikającym z braku specyficzności w stosunku do komórek gruczołu krokowego. Wiąże się to z niską wykrywalnością nawrotu choroby lub ewentualnych przerzutów. Może to wynikać z faktu, że drobne zmiany nie są zauważalne w standardowo stosowanych technikach [3].



Rycina 1. Zależność liczby zgonów od wieku w nowotworze gruczołu krokowego [3]



Rycina 2. Zależność zgonu na nowotwór gruczołu krokowego w latach 2002-2022 [3]

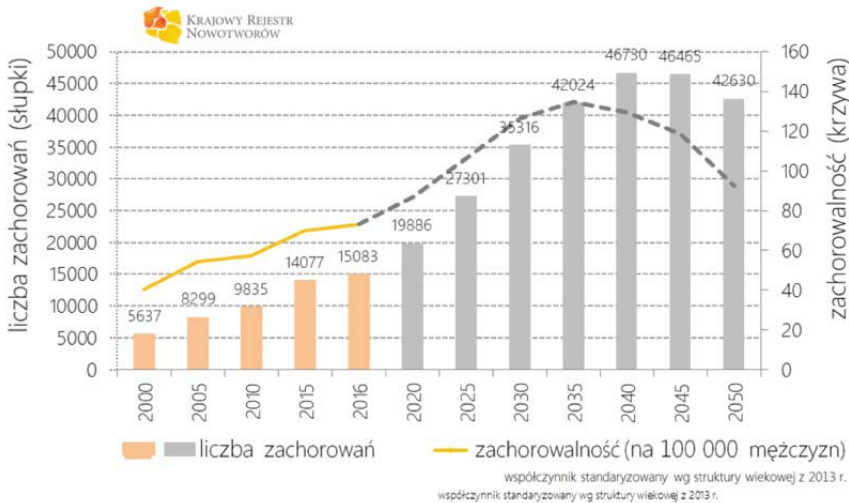
Uważa się, że głównym czynnikiem ryzyka predysponującym do rozwoju raka prostaty jest wiek. Bardzo rzadko odnotowuje się zachorowalność przed 50 rokiem życia, podczas gdy już 50% osób podczas rozpoznania rozpoczyna 7 dekadę życia [4]. Wykazano także wpływ otyłości i diety wysokotłuszczowej na częstość rozwoju nowotworu stercza. Zdziaiwiające są odkrycia związane z podwyższonym poziomem androgenów, które również zwiększają szanse wystąpienia choroby. Siedzący tryb życia także nie jest bez znaczenia. Podczas diagnozy należy zachować czujność, ze względu na symptomatologię podobną do łagodnego przerostu stercza, dlatego badania profilaktyczne są bardzo istotne. Zaleca się, aby pacjenci z obciążeniami genetycznym w kierunku nowotworu prostaty, zgłosili się na badania profilaktyczne po 45 roku życia, pozostała grupa mężczyzn na pierwsze badania powinna zgłosić się po 50 roku życia. Badania profilaktyczne wykonuje lekarz rodzinny. Stwierdzono jednak, że duża część mężczyzn nie zgłasza się na badania profilaktyczne oraz lekceważy pierwsze objawy, które mogą wskazywać pierwsze symptomy raka prostaty [5]. Zachowanie takie wynika często z kłopotliwej kwestii jaką jest badanie per rectum prostaty, ale również brak lub ograniczona świadomość profilaktyki i diagnostyki tego nowotworu oraz obniżona troska o własne zdrowie. Profilaktyka raka gruczołu krokowego obejmuje przezodbytnicze badanie palpacyjne prostaty, podczas którego możliwa jest ocena powierzchni oraz wielkość stercza. Z badań laboratoryjnych największe znaczenie ma oznaczenie PSA - białka surowicy krwi - specyficznego markera dla gruczołu krokowego. Istotne znaczenie ma również badanie USG przezodbytnicze. Wartości poziomu PSA w głównej mierze zależą od wieku, natomiast wpływ na wynik ma intensywny wysiłek fizyczny, wytrysk w ciągu ostatnich 48h, badanie per rectum lub badanie prostaty za pomocą USG, a także leki w terapii onkologicznej [6] [7]. Wartości PSA umieszczono w tabeli poniżej (tab.1).

Tabela 1. Wartości PSA w zależności od wieku [opracowanie własne]

Wiek pacjenta [lata]	<40	40-49	50-59	60-69	>70
Wartość PSA [ng/ml]	1,4	2,0	3,1	4,1	4,4

Krajowy Rejestr Nowotworów szacuje, że z obecnym trendem zapadalności na nowotwór stercza, szczyt zachorowań przypadnie na lata 2040-2045. Będzie to około 134% więcej przypadków w porównaniu z rokiem 2020 (ryc.3). W związku z tak kłopotliwą sytuacją niezwykle ważne jest, aby metody leczenia nowotworów stercza cechowały się wysoką skutecznością oraz niską toksycznością, a sposób diagnostyki był łatwy i dawał możliwość

wykrycia wznowy i przerzutów na bardzo wczesnym etapie, zwiększając tym samym przeżywalność tych osób.



Rycina 3. Szacowana zachorowalność w latach 2023-2050 na raka stercza [3]

3. METODY LECZENIA NOWOTWORÓW STERCZA W POLSCE

Wybór leczenia nowotworu stercza zależy od stopnia złośliwości histologicznej (grading) ocenianego w badaniu histopatologicznym oraz od stadium zaawansowania klinicznego (staging). W analizie histologicznej ocenie podlega obraz komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami zdrowymi. Znaczne różnice w wyglądzie wskazują na większą złośliwość nowotworu [7,8]. Skala Gleasona opisuje stopień agresywności w skali od 1 do 5. Komórki nowotworowe oznaczone w tej skali jako 1 to komórki przypominające prawidłowe komórki prostaty, natomiast komórki z wyższym oznaczeniem są komórkami bardziej agresywnymi. Ocenie poddawane są dwa typy histoarchitektoniczne nowotworu, które są przeważające pod względem objętości zajmowanej w narządzie, a wyniki oceny są sumowane [9]. Jeżeli suma jest mniejsza bądź równa 6 stwierdzamy nowotwór o niskiej agresywności, nowotwór o umiarkowanej agresywności stwierdzamy, gdy suma wynosi 7, a powyżej 7 mamy do czynienia z nowotworem o dużej agresywności. Ocena stopnia zaawansowania polega na zbadaniu ewentualnych nacieków i przerzutów [10,11]. Wybór leczenia zależy również od wieku, ogólnego stanu

zdrowia, chorób towarzyszących oraz korzyści wynikających z doboru terapii, a także jej skutków ubocznych. U mężczyzn, u których wykryto nowotwory na wczesnym etapie oraz o niskiej agresywności można opóźnić leczenie, natomiast należy bacznie obserwować ewentualny postęp choroby. Jest to z dużą korzyścią dla pacjenta powyżej 75 roku życia, gdzie postęp choroby często jest bardzo niski, a leczenie nie jest konieczne. U osób w młodym wieku leczenie odracza się do momentu progresji choroby. Takie podejście w wielu przypadkach pozwala na wydłużeniu komfortu życia oraz odroczenie powikłania i następstwa obciążającego leczenia. Pacjenci okresowo są poddawani badaniu per rectum, oznaczeniu poziomu PSA oraz biopsji stercza. Innymi metodami leczniczymi jest całkowita resekcja gruczołu krokowego wraz z otaczającymi tkankami oraz radioterapia i chemioterapia. W skrajnych przypadkach zalecana jest jedynie opieka paliatywna. Obecnie trwają badania nad metodami radioizotopowymi ze znacznikami skierowanymi jedynie na specyficzne antygeny komórek stercza [12–14].

3.1. Metody diagnozowania nowotworów

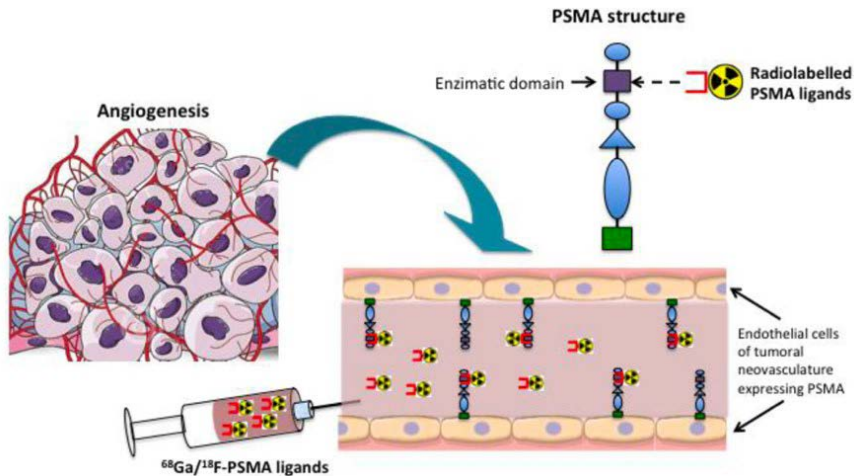
Pierwszym badaniem, które może zostać wykonane jest badanie per rectum, w celu oceny kształtu, obecności ewentualnych guzków oraz wielkości gruczołu krokowego. Badaniem laboratoryjnym o wysokim znaczeniu jest badanie poziomu PSA. Badania te należy wzbogacić jednak o inne, bardziej specyficzne metody, ponieważ samo zwiększenie poziomu PSA może być wynikiem badania palpacyjnego gruczołu krokowego lub jego przerostu. Ultrasonografia przezodbytnicza uwidacznia wewnętrzną strukturę stercza, dzięki czemu możliwa jest ocena obecności guzów. Dodatkowo w badaniu USG możliwe jest wybranie konkretnej okolicy w obszarze tego gruczołu, aby pobrać wycinek do badania histopatologicznego, który potwierdzi lub wykluczy obecność zmian patologicznych [15,16]. Powyższe badania stosowane są w ocenie jedynie samego gruczołu krokowego. W ocenie procesu zaawansowania systemowego jak i regionalnego wykorzystuje się tomografię komputerową jamy brzusznej oraz miednicy. Metoda rezonansu magnetycznego jest rzadziej stosowaną i ma przeznaczenie w ocenie węzłów chłonnych jak również narządów w obszarze jamy brzusznej i miednicy, kości miednicy i kręgosłupa. W podejrzeniu przerzutów do kości na podstawie objawów klinicznych i badań laboratoryjnych stosuje się scyntygrafię. Wysoki poziom fosfatazy alkaicznej jest charakterystycznym parametrem podczas rozkładu tkanki kostnej [17].

3.2. Innowacyjne metody obrazowania raka stercza

W ostatnim czasie pojawiło się wiele publikacji na temat specyficznej glikoproteiny prostaty - PSMA. Jest to cząsteczka usytuowana w błonie komórkowej gruczołu krokowego, której wzrost ściśle koreluje z agresywnością, wzrostem oraz obecnością przerzutów nowotworu stercza. PSMA ma aktywność enzymatyczną i oprócz gruczołu krokowego znajduje się jeszcze w gruczołach ślinowych i łzowych oraz w proksymalnej części jelita cienkiego, a także w proksymalnych kanalikach nerkowych. Jednak wartość parametru PSMA wzrasta wraz ze wzrostem agresywności nowotworów oraz w przypadku przerzutów nowotworu stercza. Fakt ten wykorzystano w innowacyjnej metodzie obrazowania jaką jest PSMA PET. Metoda ta wykorzystuje znaczniki celowane na PSMA co wiąże się z wysoką swoistością oraz czułości [18].

W latach 2020 oraz 2021 Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła dwa środki do badania PSMA PET: TLX-591-CDx (68Ga-PSMA-11) o nazwie handlowej Illuccix oraz piflufolostat F 18 (18F-DCFPyL) o nazwie handlowej Pylarify. Obie substancje są bardzo zbliżone pod względem chemicznym oraz czułość obu związków jest zbliżona. 68Ga-PSMA-11 jest w stanie wykryć wznowę raka stercza nawet w 50-57,9 % mimo wartości parametru PSA poniżej 0,5 ng/ml, co w 76% pacjentów wpływa na inne postępowanie medyczne [8, 9, 10]. Znaczniki celowane na PSMA są drobnocząsteczkowymi inhibitorami PSMA, łączącymi się centrum aktywnym enzymu przy pomocy grupy mocznikowej [19]. Po połączeniu radioizotopu do PSMA powstaje kompleks ligand-enzym, gdzie znacznik zostaje uwięziony (ryc.4). Nadmiar PSMA w obrazowaniu PET widoczny jest jako obszar o większej kumulacji radioizotopu. Zmniejszona kumulacja znacznika ma miejsce w obszarach fizjologicznego występowania PSMA takich jak: jajniki, jądra, części proksymalnych kanalików nerkowych oraz jelito cienkie, gruczoły łzowe, a także ślinowe, wątroba oraz mózg. W przypadku znacznika fluorowego obserwowana jest czasowa retencja znacznika w mięszu nerki oraz opóźniona filtracja do moczu. Wpływa to na rejestrowanie śladowych ilości znacznika w pęcherzu moczowym [20,21]. Do dwóch godzin od podania radioizotopu w pęcherzu moczowym obecne jest około 1,2% dawki wyjściowej, a po 4-6 godzinach jest to już jedynie 0,5%. Wpływa to na możliwość lepszej oceny gruczołu krokowego przy stosowaniu znacznika z fluorem. Znacznik 18F-PSMA-1007 podawany jest dożylnie w wielkości 250-380 MBq. Pierwsze zmiany nowotworowe wykrywalne są już po około 40 minutach. Najlepszy kontrast między tłem, a tkankami

zmienionymi widoczny jest po upływie 2-3 godzin od podania [4,22,23]. Zauważono jednak, że znacznik ten z upływem czasu gromadzi się w większym stężeniu w wątrobie, co utrudnia ocenę tego narządu. Wykazano, że podczas diagnostyki tym znacznikiem zmiany nowotworowe są uwidaczniane aż u 81-95% osób chorych. W obrazowaniu widoczne są najmniejsze zmiany, nawet w węzłach chłonnych, które nie uległy powiększeniu pod wpływem tworzącego się procesu nowotworowego. Technika ta pozwala na wykrywanie świeżych zmian oraz przerzutów, które wcześniej w większości nie były wykrywane, w związku z brakiem metody, która pozwalałaby na ocenę tego stanu. Czułość techniki badawczej w dużej mierze zależy od stężenia PSA. Dla stężenia PSA powyżej 2 ng/ml wynosi ona aż 94-100%, a poniżej 0,5 ng/ml jest to wciąż bardzo duża wartość i wynosi ona 61-85%. Porównując dane do najczęściej używanego znacznika w diagnostyce BCR – radiocholeliny, przy tak niskim stężeniu PSA wykrywalność wynosi jedynie 12%. W badaniach bardzo małych zmian uwidocznionych w badaniu metodą PSMA PET/CT pobrano wycinki histopatologiczne, na podstawie, której wyznaczono czułość na poziomie 97,4%. Pozostałe osoby mogą stanowić jednak grupę osób o bardzo małych rozmiarach nowotworów co zmniejszyło szansę na prawidłowe pobranie biopsji [24,25].



Rycina 4. Mechanizm działania PSMA PET/CT [21]

Istotnym aspektem jest wczesne rozpoznanie nowotworu gruczołu krokowego lub jego wznowy. Zauważano, że najwyższą skuteczność przynosi radioterapia wtedy, gdy stężenie PSA nie przekracza 2 ng/ml. W badanej grupie osób jedynie 48% pacjentów nie ma nawrotu choroby w ciągu

sześciu lat od całkowitego wyleczenia. Wraz ze wzrostem stężenia PSA maleje udział mężczyzn bez nawrotu choroby w początkowym okresie i wynosi ono: dla PSA o stężeniu 0,51-1 ng/ml do 40%, dla PSA 1,01-1,5 ng/ml – 25, a dla PSA powyżej 1,5 ng/ml jest to jedynie 1% [26,27].

Koszt tworzenia radioizotopu fluoru jest dużo wyższy ze względu na potrzebę zaopatrzenia się w cyklotron, który jest bardziej kosztowny od generatora galu, w związku z tym częściej spotykany jest gal w procesach diagnostycznych. Znacznik ten nie powoduje żadnych skutków ubocznych i może być wykorzystywany wielokrotnie w zależności od potrzeby. Istotną wadą radioznacznika galowego jest to, że w całości wydalany jest przez układ moczowy [6,28,29]. Gromadzenie się moczu z radioznacznikiem w pęcherzu wpływa na utrudnioną ocenę gruczołu krokowego oraz sąsiednich struktur. Badanie mogą wykonywać jedynie jednostki zaopatrzone w generator, ponieważ okres półtrwania galu wynosi 68 minut, dlatego transport w tej sytuacji nie jest możliwy. Z jednej cząsteczki ^{68}Ga powstaje jedynie 2-4 dawki izotopu na dobę. W przeciwieństwie do galu, fluor (^{18}F) ma dłuższy okres półtrwania, który wynosi 110 minut, co umożliwia jego produkcję w dużych ilościach oraz transport w oddalone jednostki badawcze [30–32]. Natomiast badania wskazują, że metody badawcze wykorzystujące fluor charakteryzują się wyższą rozdzielczością niż te z galem. W przeprowadzonych badaniach u 83% pacjentów z podejrzeniem nowotworu gruczołu krokowego potwierdzono przypuszczenia. Z badań histopatologicznych miejsc oznaczonych większą ilością znacznika wynika, że nie stwierdzono prób fałszywie dodatnich. Wykrywalność nowotworu zależy od stężenia PSA i wynosi 96,8% dla stężenia powyżej 2,1 ng/ml, 93% dla PSA 1-2 ng/ml, 72,7% dla PSA 0,5-1 ng/ml, 57,9% dla PSA mniejszego od 0,5 ng/ml. W przeprowadzonych badaniach można zauważyć, że nawrót choroby wystąpił u 86% pacjentów. Swoistość metody wynosi 97%, a czułość jest na poziomie 80%. Dla porównania u 78% osób w metodzie PSMA/PET potwierdzono obecność nowotworu prostaty, a w standardowym obrazowaniu jedynie 27% [33].

Porównano również obrazowanie PET/MR oraz PET/CT, natomiast w badaniu PET/MR pojawiły się liczne artefakty w okolicy pęcherza moczowego oraz nerek co znacznie zmniejszało możliwości diagnostyczne tego badania i mogłoby wpłynąć na jakość diagnostyki [34].

6. PODSUMOWANIE

Z przeprowadzonych badań wynika, że metoda PSMA PET/CT jest jedną z najlepszych metod do diagnozy wznowy oraz przerzutów nowotworu gruczołu krokowego. Do niedawna metody obrazowe ograniczały się jedynie do obrazowania o średniej skuteczności. Brak możliwości wczesnego wykrycia choroby wpływał znacząco na proces leczenia pacjentów, ich jakość życia oraz przeżywalność. Dane zebrane o metodzie PSMA PET/CT są bardzo obiecujące i wskazują na możliwość wykrywania choroby na bardzo wczesnym etapie co ma wpływ na całkowite wyleczenie i wydłużenia życia pacjentów z tą chorobą. Wskazuje na to również fakt, że badania kontrolne nie dają pewności wykrycia nawrotu nowotworu na wczesnym etapie, okazuje się, że metoda o tak wysokiej specyficzności wykrywa pierwsze zmiany na wcześniejszym etapie niż dotychczasowe badania. Nawrót po radykalnej prostatektomii lub radioterapii ma miejsce nawet u połowy pacjentów z tym nowotworem. Miejscowe wykrywanie nowotworu powoduje możliwość leczenia miejscowego, a nie systemowego co znacznie wpływa na zmniejszenie skutków ubocznych wynikających z leczenia ogólnego.

REFERENCJE

- [1] Tu X, Zhang C, Liu Z, et al. The Role of Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:1365.
- [2] Zattoni F, Nehra A, Murphy CR, et al. Mid-term Outcomes Following Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer Nodal Recurrence Status Post-radical Prostatectomy. *Eur Urol Focus.* 2016;2(5):522-531.
- [3] Krajowy rejestr nowotworów
- [4] Combes AD, Palma CA, Calopedos R, et al. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11). doi:10.3390/diagnostics12112594

- [5] Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Bögemann M, et al. F-PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer: biodistribution, tumour detection and activity kinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(8):1329-1334.
- [6] Kesch C, Kratochwil C, Mier W, Kopka K, Giesel FL. Ga or F for Prostate Cancer Imaging? *J Nucl Med*. 2017;58(5):687-688.
- [7] Ardies PJ, Gykiere P, Goethals L, De Mey J, De Geeter F, Everaert H. PSMA Uptake in Mediastinal Sarcoidosis. *Clin Nucl Med*. 2017;42(4):303-305.
- [8] Wang X, Wen Q, Zhang H, Ji B. Head-to-Head Comparison of Ga-PSMA-11 PET/CT and Multiparametric MRI for Pelvic Lymph Node Staging Prior to Radical Prostatectomy in Patients With Intermediate to High-Risk Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:737989.
- [9] Emmett L, Buteau J, Papa N, et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol*. 2021;80(6):682-689.
- [10] Satapathy S, Singh H, Kumar R, Mittal BR. Diagnostic Accuracy of Ga-PSMA PET/CT for Initial Detection in Patients With Suspected Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(3):599-607.
- [11] Kwon T, Jeong IG, You D, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Prevalence and clinical significance of incidental (18)F-fluoro-2-deoxyglucose uptake in prostate. *Korean J Urol*. 2015;56(4):288-294.
- [12] Leyten GHJM, Hessels D, Smit FP, et al. Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(13):3061-3070.
- [13] Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(2):134-143.

- [14] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
- [15] van Kalmthout LWM, Lam MGEH, de Keizer B, et al. Impact of external cooling with icepacks on Ga-PSMA uptake in salivary glands. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):56.
- [16] Dong L, Su Y, Zhu Y, et al. The European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups Predict Findings on PSMA PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2022;63(2):248-252.
- [17] Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol.* 2009;6(2):76-85.
- [18] Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2019;75(6):967-987.
- [19] Shin D, Ha S, O JH, et al. A Single Dose of Novel PSMA-Targeting Radiopharmaceutical Agent [Lu]Ludotadipep for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Phase I Clinical Trial. *Cancers* . 2022;14(24). doi:10.3390/cancers14246225
- [20] van der Gaag S, Bartelink IH, Vis AN, Burchell GL, Oprea-Lager DE, Hendrikse H. Pharmacological Optimization of PSMA-Based Radioligand Therapy. *Biomedicines.* 2022;10(12). doi:10.3390/biomedicines10123020
- [21] Lauri C, Chiurchioni L, Russo VM, Zannini L, Signore A. PSMA Expression in Solid Tumors beyond the Prostate Gland: Ready for Theranostic Applications? *J Clin Med Res.* 2022;11(21). doi:10.3390/jcm11216590
- [22] Giesel FL, Will L, Lawal I, et al. Intraindividual Comparison of F-PSMA-1007 and F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. *J Nucl Med.* 2018;59(7):1076-1080.

- [23] Kesch C, Vinsensia M, Radtke JP, et al. Intraindividual Comparison of F-PSMA-1007 PET/CT, Multiparametric MRI, and Radical Prostatectomy Specimens in Patients with Primary Prostate Cancer: A Retrospective, Proof-of-Concept Study. *J Nucl Med.* 2017;58(11):1805-1810.
- [24] Paddubny K, Freitag MT, Kratochwil C, et al. Fluorine-18 Prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Diagnostics of Local Recurrence in a Prostate Cancer Patient After Recent Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(2):103-105.
- [25] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467-479.
- [26] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1185-1190.
- [27] Giesel FL, Will L, Paddubny K, et al. [18F]PSMA-1007 PET Improves the Diagnosis of Local Recurrence and Lymph Node Metastases in a Prostate Cancer Patient With a History of Bilateral Hip Arthroplasty. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(2):111-113.
- [28] Giesel FL, Knorr K, Spohn F, et al. Detection Efficacy of F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2019;60(3):362-368.
- [29] Kopka K, Benešová M, Bařinka C, Haberkorn U, Babich J. Glu-Ureido-Based Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen: Lessons Learned During the Development of a Novel Class of Low-Molecular-Weight Theranostic Radiotracers. *J Nucl Med.* 2017;58(Suppl 2):17S - 26S.

- [30] Giesel FL, Cardinale J, Schäfer M, et al. (18)F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1929-1930.
- [31] Sanchez-Crespo A. Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot*. 2013;76:55-62.
- [32] Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, et al. Preclinical Evaluation of F-PSMA-1007, a New Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand for Prostate Cancer Imaging. *J Nucl Med*. 2017;58(3):425-431.
- [33] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56(5):668-674.
- [34] Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):486-495.

NOWE TERAPIE W LECZENIU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Marlena Grzybek, Konrad Gigoń, Paulina Jaruga, Joanna Jureczko, Justyna Zientek,
Karolina Zięba

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

Abstrakt: Szpiczak plazmocytowy (ang. Multiple myeloma, MM) jest hematologicznym nowotworem złośliwym komórek plazmatycznych. Jest to heterogenna choroba klonalna, której przebieg jest różny – może ona postępować wolno, skąpoobjawowo, może mieć również przebieg ostry. Objawy dotyczą wielu układów, najczęściej układu kostnego, układu wydalniczego czy też układu immunologicznego. Istnieje kilka metod leczenia szpiczaka plazmocyтового, nieustanne badania pokazują możliwości nowych terapię, które skutecznie pozwalają leczyć chorobę. Wybór leczenia zależy od różnych czynników, takich jak wiek, ogólny stan zdrowia, stopień zaawansowania choroby nowotworowej i ryzyko powikłań. Celem leczenia jest złagodzenie objawów, spowolnienie postępu nowotworu i poprawa jakości życia. Wraz z postępem w technologii medycznej i badaniach, wskaźniki przeżywalności chorych poprawiły się na przestrzeni lat.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, gammapatia monoklonalna, leczenie

Abstract: Multiple myeloma (plasma cell myeloma, MM) is a hematological malignant neoplasm of plasma cells. It is a heterogeneous clonal disease, the course of which varies - it can progress slowly, oligosymptomatic, it can also have an acute course. The symptoms affect many systems, most often the skeletal system, the renal system and the immune system. There are several treatment options available for multiple myeloma and constant research shows the possibility of new therapies and their effectiveness. The choice of treatment depends on various factors such as age, overall health status, stage of cancer, and risk of complications. The goal of treatment is to reduce symptoms, slow down the progression of cancer, and improve quality of life. With advancements in medical technology and research, the survival rates for multiple myeloma have improved over the years.

Keywords: multiple myeloma, monoclonal gammopathy, treatments

1. WSTĘP

Szpiczak plazmocytowy, nazywany też szpiczakiem mnogim (Multiple Myeloma, MM) jest złośliwym nowotworem hematologicznym, który charakteryzuje się klonalnym, niekontrolowanym rozrostem komórek plazmatycznych. Dojrzałe, patologiczne komórki plazmatyczne, w wyniku rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny tworzą białko monoklonalne (będące przeciwciałem lub jego częścią), które odkłada się w szpiku kostnym, a wraz z rozwojem choroby, także w innych narządach, wynikiem czego mogą wystąpić zmiany osteolityczne, niewydolność nerek, obniżenie liczby białych krwinek, polineuropatie czy anemia. U podłoża choroby leżą mutacje genowe, m.in.: KRAS (25%), NRAS (20%), DIS3, BRAF, FAM46C [1, 22].

Przebieg choroby jest różny – może ona postępować wolno, skąpoobjawowo, może mieć też przebieg ostry. Dodatkowo osoby chore są bardzo podatne na występowanie zakażeń bakteryjnych (podatność zwiększa się nawet 10 razy w porównaniu z osobami zdrowymi) [4].

Badania wykazały, iż zwiększonym ryzykiem zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego charakteryzują się przedstawiciele rasy czarnej – ryzyko zachorowania ponad dwa razy większe niż wśród przedstawicieli rasy kaukaskiej. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest wiek – 90% zachorowań występuje u osób w wieku powyżej 50 lat, średni wiek chorych wynosi około 70 lat – tylko 2% pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka nie ukończyło 40 r. ż. Nie bez znaczenia jest również styl życia – osoby z nadwagą lub otyłością chorują na szpiczaka około 1,1–1,2 razy częściej niż osoby z prawidłową masą ciała. U osób tych występuje zmieniony profil kwasów tłuszczowych w osoczu w porównaniu z osobami zdrowymi – notuje się tu wyższy indeks nasyconych (saturated fatty acids – SFA) i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (monounsaturated fatty acids – MUFA), wyższe jest również stężenie kwasów trans, i obniżony stosunek wielonienasyconych kwasów omega-3/omega-6 (polyunsaturated fatty acids – PUFA). Przypuszcza się, iż zaburzenie proporcji kwasów egzogennych (PUFA) jest przyczyną wystąpienia dysproporcji między czynnikami pro- i przeciwzapalnymi i przekierowania szlaków sygnałowych na prozapalne, co sprzyja przetrwaniu i rozwojowi nowotworu [2, 5, 6]. Przypuszcza się, że zachorowalność na szpiczaka zwiększa się u osób, które narażone są na ekspozycję na pierwiastki i substancje szkodliwe, np.: ołów, kadm, antymon, chlorek metylenu, węglowodory aromatyczne, aldehydy oraz substancje mineralne, a także pył azbestowy [2].

Znaczącym czynnikiem ryzyka są choroby współistniejące. Niekontrolowaną proliferację klonów komórek plazmatycznych, będącą przyczyną rozwoju szpiczaka może wywołać stymulacja układu immunologicznego i związana z nią aktywacja limfocytów, co charakterystyczne jest dla chorób autoimmunologicznych. Ponadto, zwiększone ryzyko rozwoju szpiczaka występuje u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus - HCV) [4].

Bardzo ważnym czynnikiem ryzyka są predyspozycje genetyczne. Zwiększone ryzyko wystąpienia szpiczaka stwierdza się u krewnych pierwszego stopnia chorych. Choroba ma podłoże wielogenowe i wynika ze wspólnych oddziaływań wielu częstych wariantów allelicznych związanych z niewielkim podwyższeniem ryzyka [5]. Głównymi czynnikami wystąpienia szpiczaka mnogiego są czynniki genetyczne. Wyodrębniono dwa rodzaje szpiczaka: hiperdiploidalny (HRD) i niehiperdiploidalny (N-HRD), obraz kliniczny obydwu typów jest odmienny. W przypadku HRD występuje trisomia chromosomów 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 i/lub 21. U podłoża N-HRD leżą translokacje w obrębie loci genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin (immunoglobulin heavy chain – IGH), głównie t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16) i t(14;20). Przyczyną translokacji są zaburzenia rekombinacji w czasie procesu przełączania klas immunoglobulin lub somatycznej hipermutacji w komórkach B centrów rozrodczych, co jest kluczowym powodem inicjacji transformacji nowotworowej. Na rozwój i przebieg choroby mają również wpływ zmiany genetyczne, które nie są wywołane mutacjami. Przykładem może być wyciszenie transkrypcji genów kodujących inhibitory kinazy zależnej od cyklin, co z kolei inicjuje cykl komórkowy w punkcie G1 i przyczynia się do rozwoju nowotworu. Transformacja nowotworowa komórek plazmatycznych powodowana jest poprzez fosforylacje niektórych białek, które wchodzi w reakcje z nieprawidłowymi białkami monoklonalnymi, które produkowane są przez komórki szpiczaka [2].

2. PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W LECZENIU SZPICZAKA

Przeciwciała identyfikują komórki szpiczaka i uszkadzają je przez receptory czynników wzrostu czy cząsteczki adhezyjne na ich powierzchni. Działanie to może zostać wzmocnione poprzez dołączenie do nich substancji cytotoksycznych. Ponadto, bardzo ważną funkcją przeciwciał jest neutralizacja czynników wzrostu w mikrośrodkowisku szpiku kostnego, zahamowanie

angiogenezy, wpływ na przebudowę kostną. Przeciwciała klasyfikuje się w oparciu o ich pochodzenie. Istnieją przeciwciała pochodzące od myszy (-momab), chimeryczne (regiony zmienne pochodzą od myszy lub szczurów, zaś stałe od ludzi, z końcówką -ksymab), humanizowane (tylko komplementarne fragmenty regionów zmiennych pochodzą od myszy, z końcówką -zumab), ludzkie (-umab) [15].

2.1. Daratumumab

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem w klasie IgG1k. Działa on na glikoproteinę CD-38, która pełni funkcję receptora pośredniczącego w przekazywaniu sygnałów do wnętrza komórki, uczestniczy również w regulacji procesów zasiedlania, adhezji i migracji. Mechanizm działania tego przeciwciała opiera się na mechanizmie ADCC, czyli cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, CDC - cytotoksyczności zależnej od dopełniacza, ADCP, czyli fagocytozy zależnej od przeciwciał, wywołuje on też apoptozę. Wśród działań niepożądanych stosowania daratumumabu występują: gorączka, kaszel, nudności, których nasilenie zmniejsza się w trakcie kuracji i podaniu glikokortykosteroidów [16]. Przeprowadzono kilka badań, w których wykazano wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie. Przykładowo, daratumumab podawany w skojarzeniu z deksametazonem i lenalidomidem porównywano także z deksametazonem i lenalidomidem u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. W badaniu z udziałem 737 pacjentów, 70% pacjentów otrzymujących lek Darzalex i deksametazon wraz z lenalidomidem przeżyło przez 36 miesięcy bez nasilenia choroby w porównaniu z 39% osób otrzymujących deksametazon z lenalidomidem [23].

2.2. Elotuzumab

Elotuzumab to humanizowane przeciwciało w klasie IgG1 skierowane przeciw glikoproteinie powierzchniowej CS1, której rola nie jest do końca wyjaśniona, jednakże przypuszcza się, iż bierze ona udział w adhezji komórek nowotworowych, dzięki czemu ułatwia postęp choroby. Przeciwciało to działa w oparciu o ADCC. W fazie pierwszej badań, przeciwciało to połączone z bortezomibem i deksametazonem spowodowało wystąpienie odpowiedzi częściowej lub większej u 47% chorych, z czego rygorystyczna odpowiedź całkowita dotyczyła 2% pacjentów. W II fazie badań zaprezentowano wyniki

badania dotyczące skojarzenia elotuzumab + bortezomib + dekasmetazon – połączenie to przedłużyło czas bez postępu choroby o 6,9 do 9,7 miesiąca, przy niewielkim zwiększeniu toksyczności. Przeprowadzono również badania mające na celu określenie skuteczności terapii przy pomocy elotuzumab + lenalidomid + dekasmetazon. Odpowiedź całkowitą lub rygorystycznie całkowitą uzyskano w przypadku 14% chorych, natomiast bardzo dobrą odpowiedź częściową stwierdzono u 43% pacjentów, czy czym czas wolny od progresji wydłużył się do 29 miesięcy [16].

2.3. Isatuksymab

Isatuksymab jest przeciwciałem chimerycznym klasy IgG1, które skierowane jest przeciwko CD38. Badania wykazały, iż jest ono dobrze tolerowane przez pacjentów, z czego rygorystyczną odpowiedź całkowitą uzyskano u 27% pacjentów. Efekty uboczne obejmowały zapalenie płuc, nudności i zmęczenie. W drugiej fazie badań zastosowano isatuksymab i lenalidomid łącznie. Toksyczność terapii zwiększyła się i obejmowała zapalenie płuc i układ krwiotwórczy. Odpowiedź uzyskano u 58% pacjentów, z czego pacjenci oporni na zastosowanie samego isatuksymabu wykazali odpowiedź w 50% [16].

2.4. Pembrolizumab, pidilizumab, niwolumab

Pembrolizumab, pidilizumab (CT-011), niwolumab są to przeciwciała, które blokują receptor PD-1, nazywany receptorem programowanej śmierci. Niwolumab oraz Pembrolizumab są zarejestrowanymi lekami stosowanymi przy leczeniu przerzutowego raka niedrobnokomórkowego płuc oraz czerniaka. W badaniach nad szpiczakiem zastosowano połączenie tych przeciwciał z lenalidomidem. Okazało się, że skojarzenie to jest bezpieczne i przynosi stabilizację u 67% chorych [16].

2.5. Lorvotuzumab mertansine

Lorvotuzumab mertansine (IMGN901) obejmuje połączenie przeciwciała monoklonalnego anty CD-56 i maytansyny, substancji pochodzenia roślinnego, będącą cytotoksyną blokującą funkcję mikrotubul. CD56 odpowiada za adhezję i obecna jest w różnego typu komórkach nowotworowych oraz klonalnych plazmocytach. Lek ten dawał dobre efekty zarówno w monoterapii, jak i lenalidomidem i dekasmetazonem. Odpowiedź uzyskano w u 56%,

z czego 3% z nich wykazało rygorystyczną odpowiedź całkowitą, u 26% odpowiedź częściową, natomiast u 28% bardzo dobrą odpowiedź częściową. Terapia ma jednak szereg efektów ubocznych, zwłaszcza opierających się na neurotoksyczności [16].

2.6. Indatuksymab ravtansine

Indatuksymab ravtansine (BT062) jest to połączenie przeciwciała skierowanego przeciw CD 138, czyli substancji odpowiedzialnej za proliferację i migrację komórek nowotworowych z toksyną roślinną, ravtansyną. Badania leku skojarzonego z lenalidomidem i dekaszmetazonem wykazały, iż lek jest bezpieczny, natomiast odpowiedź uzyskano u 78% pacjentów, również tych, którzy wykazywali odporność na lenalidomid [17].

2.7. Denosumab

Denosumab jest ludzką immunoglobuliną IgG2, która działa przeciwko ligandowi receptora aktywującego jądrowy czynnik NFκB, który znajduje się na osteoklastach. Lek zatwierdzony został w celu terapii przerzutów nowotworów do tkanki kostnej, przynosi on również efekty u pacjentów wykazujących oporność na leczenie bisfosfonianami. Toksyczność leku jest stosunkowo niska, jednak terapię przeżywa 83% pacjentów poddanych kuracji. Prowadzone badania wykazały, iż przeciwciała stosowane samodzielnie nie mają większej skuteczności w leczeniu szpiczaka – wyjątkiem jest daratumumab. Ponadto lek ten podobnie jak elotuzumab, skierowane są przeciw powierzchniowym glikoproteinom, które nie ulegają zmianom w trakcie mutacji, dlatego też mogą być stosowane u pacjentów wysokiego ryzyka cytogenetycznego [16].

2.8. Talquetamab - przełom w leczeniu szpiczaka mnogiego

Przełomem w leczeniu szpiczaka mnogiego są biospecyficzne przeciwciała (Talquetamab), które mają zdolność wiązania się zarówno z antygenem CD3 obecnym na komórkach T, jak białkiem GPRC5D (G protein-coupled receptor family C group 5 member D), którego ekspresja jest wysoka na złośliwych komórkach plazmatycznych. Przeciwciała te aktywują odpowiedź immunologiczną mającą na celu zniszczenie komórek szpiczaka poprzez doprowadzenie limfocytów T do nowotworu. Przeciwciała zastosowano u chorych ze szpiczakiem nawrotowym i opornym na leczenie [10].

2.8.1. Grupa badanych

W badaniach brało udział 288 pacjentów, którzy nie wykazywali reakcji lub doznali nawrotu po trzech liniach dostępnego leczenia. Otrzymywali oni następujące dawki przeciwciał: — 0,4 mg/kg co tydzień i 0,8 mg/kg co drugi tydzień. Odpowiedź uzyskano u 74% u pacjentów otrzymujących talquetamab w dawce 0,4 mg/kg co tydzień i 73% u osób otrzymujących 0,8 mg/kg co drugi tydzień, natomiast odpowiedź całkowitą zanotowano u 30% pacjentów należących do obu grup, a niemal 60% miało dobrą odpowiedź częściową. Średni czas uzyskania odpowiedzi wynosił 1,2 miesiąca w przypadku obu grup, która utrzymywała się 9,3 miesiąca w grupie pacjentów, którym podawano przeciwciała raz w tygodniu. Dość często zdarzały się efekty uboczne w postaci wysypki, zaburzeń smaku oraz zespołu uwalniania cytokinin [11].

Druga część badań objęła pacjentów, którzy przyjmowali dawkę 405 µg/kg - w tej grupie znalazło się 100% pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej trzy klasy leków przeciwszpiczakowych, a 77% z nich wykazywało odporność na wszystkie klasy leków. Druga grupa to osoby, które przyjmowały dawkę 800 µg/kg podskórnie co drugi tydzień – w grupie tej znajdowały się osoby, które podobnie jak w grupie pierwszej w 98% otrzymywało trzy klasy leków przeciwszpiczakowych, z czego 77% było opornych na wszystkie z nich. W celu uniknięcia efektów ubocznych dawka kuracji zwiększana była stopniowo.

2.8.2. Wnioski

W grupie pierwszej zaobserwowano odpowiedź u 70% pacjentów, w drugiej natomiast 64%, z czego 57% były to bardzo dobre odpowiedzi częściowe. W grupie pierwszej średnia czasu uzyskania odpowiedzi wynosiła 0,9 miesiąca, natomiast w grupie drugiej 1,2 miesiąca. Średnia czasu obserwacji pacjentów z grupy pierwszej wynosiła 13,2 miesiąca i 7,7 miesiąca w grupie drugiej.

W obydwu grupach występowały efekty uboczne kuracji, z czego najczęściej występowały cytopenie - były one notowane w przeciągu dwóch cykli leczenia i związane ze zwiększaniem dawki, mijały jednak w ciągu tygodnia. Podobnie było z obecnością zespołu uwalniania cytokinin – był on obserwowany u 77% pacjentów grupy pierwszej oraz 80% grupy drugiej. Kolejnym efektem ubocznym były infekcje – notowano je u 47% pacjentów z grupy pierwszej i 39% z grupy drugiej. Bardzo często występowały zmiany skórne - u 67% badanych z grupy pierwszej i 73% badanych z grupy drugiej. Zmiany

w okolicach paznokci zaobserwowano u 60% pacjentów z grupy pierwszej i 34% z grupy drugiej. Zaburzenia smaku występowały u 63% pacjentów z grupy pierwszej i 57% grupy drugiej, jednakże ustępowały one wraz z redukcją i opóźnieniem dawek [12]. Istnieje jednak konieczność przeprowadzenia badań dodatkowych dotyczących skojarzenia terapii z innymi kuracjami skierowanymi przeciwko szpiczakowi.

3. IMMUNOTERAPIA W LECZENIU SZPICZAKA

Terapia CAR-T jest jedną z najnowocześniejszych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Stosuje się w niej genetycznie zmodyfikowane, autologiczne limfocyty T wyposażone w podwójne chimeryczne receptory antygenowe. Limfocyty T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (chimeric antigen receptor, CAR) pełnią kluczową rolę w koordynowaniu odpowiedzi immunologicznej, niszczeniu komórek zakażonych patogenami i komórek nowotworowych. W terapii wykorzystywane są zmodyfikowane limfocyty T pobrane bezpośrednio od osoby chorej, które poddane są modyfikacji. W procesie transdukcji za pośrednictwem wirusowego wektora do komórek T wprowadza się chimeryczny receptor antygenowy (chimeric antigen receptor – CAR), który odpowiedzialny jest za wiązanie specyficznego antygeny na powierzchni komórek nowotworowych. Limfocyt taki ma zdolność niszczenia komórek, na których powierzchni występuje antygen, przeciwko któremu w obrębie CAR występuje część zmienna przeciwciała [13].

Pierwszym etapem leczenia jest zastosowanie chemioterapii pomostowej w trakcie 4–5- tygodniowej przerwy między leukaferezą a infuzją komórek CAR-T, aby zapobiec pogorszeniu stanu zdrowia pacjenta. Następnie stosuje się chemioterapię limfodeplecyjną z użyciem cyklofosfamidu i fludarabiny, które redukują liczbę limfocytów T w organizmie oraz, zwiększając uwalnianie cytokin IL-15 i IL-7, wspomagają namnażanie limfocytów CAR-T. Nazwą handlową preparatu jest YescartaTM, natomiast substancją aktywną jest akcykabtagen cyloleuce. Choremu podaje się 2×10^6 limfocytów CAR-T/kg mc. (maks. 2×10^8 /kg mc. limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała > 100 kg). W 5., 4. i 3. dniu przed rozpoczęciem terapii podaje się cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² oraz fludarabiny w dawce 30 mg/m² [14].

W wyniku kuracji następuje nadmierna aktywacja limfocytów T, co może mieć negatywne skutki dla organizmu. Do efektów ubocznych zalicza się tu: ostrą reakcję anafilaktyczną, zespół uwalniania cytokin, zespół encefalopatii związany z CAR-T, zespół neurotoksyczności związany z komórkami

efektorowymi, ostrą reakcją anafilaktyczną, zespół lizy guza, toksyczność hematologiczną związaną z aplazją, a nawet zgon pacjenta [14].

4. LEKI IMMUNOMODULACYJNE

4.1. Mechanizm działania i skutki uboczne leków immunomodulujących

Leki immunomodulujące oddziałują na układ odpornościowy, wykazując działanie przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. Jednym z nich jest talidomid, będący pochodną kwasu α -N- ftalimidoglutarymidowego, który w latach 50. XX w. stosowany był jako środek uspokajający, jednakże wycofano go z użycia z powodu działania teratogennego. W leczeniu szpiczaka wykorzystuje jego zdolność do hamowania tworzenia nowych naczyń krwionośnych (angiogenezy) w kończynach oraz ograniczania rozwoju już istniejących. Na działanie leku wpływają jego specyficzne właściwości, takie jak: - zwiększenie ekspresji glikoprotein adhezyjnych zlokalizowanych na powierzchni komórek szpiczaka oraz w komórkach podścieliska szpiku; - wpływ na wydzielanie cytokinin przez limfocyty T; - zmniejszanie stężenia czynnika wzrostu komórek śródbłonna oraz zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów, co zmniejsza angiogenezę; - zwiększa liczbę limfocytów cytotoksycznych – T CD8+; - zastępuje bądź wzmacnia interakcję pomiędzy molekułą z rodziny B7 na powierzchni komórki prezentującej antygen a cząsteczką CD28 na powierzchni limfocytu T, dzięki czemu zapobiega tolerancji i anergii [18].

Mimo wielu zalet, lek ten posiada szereg działań ubocznych. U 75% pacjentów obserwuje się objawy neurologiczne takie jak senność, splątanie, drżenie mięśni, polineuropatię, brak koordynacji ruchowej. Objawy ogólne obejmują wystąpienie gorączki, ogólne osłabienie i spadek wagi. Dodatkowo, pojawiają się również działania niepożądane, dotyczące przewodu pokarmowego, czyli nudności, wymioty, biegunki, zaparcia czy też stany zapalne błony śluzowej ukł. pokarmowego. Ze strony układu krwionośnego obserwuje się małopłytkowość, niedokrwistość, neuropenię oraz zakrzepowe zapalenie żył [18].

4.2. Wybrane leki immunomodulujące stosowane w terapii szpiczaka plazmocytoowego

Badania wykazały, że talidomid skojarzony z deksametazonem pozwala na uzyskanie odpowiedzi w ciągu miesiąca u 50% pacjentów. Ponadto leki działają synergistycznie przy zmniejszaniu stężenia cytokiny IL-6. Lek, skojarzony z chemioterapią pozwala na wywołanie odpowiedzi u ok 75% pacjentów z dużym ryzykiem, ponadto zwiększa średnią przeżycia o 18 miesięcy. Talidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany jest przed oraz po transplantacji komórek krwiotwórczych. Udowodniono, iż tak skojarzone leczenie pozwala na uzyskanie większej ilości odpowiedzi niż winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon (VAD). Porównanie leczenia skojarzonego melfalan + prednizon (MP) i MP + talidomid (MPT) wykazało, że leczenie z dodatkiem talidomidu pozwala na uzyskanie większej ilości odpowiedzi niż leczenie MP, przedłuża również czas do wystąpienia progresji [19].

W przypadku zastosowania transplantacji komórek krwiotwórczych używa się kuracji: talidomid + deksametazon (TD) oraz bortezomib + TD (VTD). W leczeniu indukującym schematem VTD uzyskano odpowiedź całkowitą lub prawie całkowitą u 31% pacjentów, natomiast w przypadku drugiej kuracji było to 11%. Badania nad bezpieczeństwem wykazały, iż objawy niepożądane wystąpiły u 56% pacjentów, u których zastosowano VTD, w drugiej grupie było to 33%. Połączenie talidomid + deksametazon daje znacznie więcej odpowiedzi (63%) niż stosowanie samego deksametazonu (46%) [19].

Na bazie tego leku opracowano analogi: lenalidomid i pomalidomid. Ich bioaktywność przypomina talidomid, jednak zneutralizowane zostały efekty uboczne, niektóre działania pożądaną są znacznie mocniejsze, np.: hamowanie angiogenezy oraz koaktywacja limfocytów T, co z kolei zwiększa ich aktywność przeciwnowotworową. Badania wykazały, iż pomalidomid podwyższa aktywność szczepionek antynowotworowych, a także generuje długotrwałą odpowiedź przeciwko guzom nowotworowym. Drugi lek – lenalidomid stymuluje do działania komórki Natural Killer, które działają cytotoksycznie na komórki nowotworowe. Ponadto zwiększa działanie czynnika martwiczego nowotworów, deksametazonu i inhibitorów proteasomu. Obydwa leki wpływają negatywnie na aktywność limfocytów T, co wpływa na zwiększenie antynowotworowej odpowiedzi organizmu. Obniżona zostaje również oklastogeneza oraz aktywność osteoklastów. [18, 19].

W przypadku lenalidomidu zaleca się stosować dawkę 25 mg/dobę. Zastosowane u pacjentów do tej pory nie objętych żadnym leczeniem kompleksu lenalidomid i deksametazon wywołało odpowiedź u 91% pacjentów z czego 38% były to odpowiedzi całkowite lub bardzo dobre częściowe. U chorych ze szpiczakiem nawrotowym stosowano lenalidomid + deksametazon oraz sam deksametazon. Terapia skojarzona wywołała całkowitą lub częściową remisję u 66%, monoterapia tylko u 22% pacjentów. W pierwszym przypadku obserwowano się wydłużenie czasu wolnego od progresji do około 11 miesięcy, z czego u chorych poddanych monoterapii wynosił 4,7%. Średnia przeżycia u chorych leczonych terapią skojarzoną przedłużyła się o 4 miesiące w stosunku do pacjentów poddanych leczeniu wyłącznie deksametazonem. Badania wykazały, iż terapia skojarzona wywołuje większy odsetek działań niepożądanych. Zaobserwowano działania toksyczne III i IV stopnia, tj.: neutropenia (25%), trombocytopenia (9,7%), anemia (8%) i choroba zakrzepowa (11,4%). W terapii prowadzonej z użyciem samego deksametazolu odsetek ten wynosił odpowiednio 2,3%, 4%, 6,9% i 4,6% [19].

Pomalidomid daje dobre efekty w leczeniu szpiczaka nawrotowego oraz opornego na leczenie. Dawka zalecana to 1–5 mg/dobę. Podczas badań zastosowano pomalidomid stosowano 2 mg/dobę w dniach 1.–28, deksametazon 40 mg/dobę w dniach 1., 8., 15., 22. U 63% chorych uzyskano odpowiedź, z czego 5% to odpowiedź całkowita, 28% bardzo dobra częściowa oraz 30% częściowa, średnia przeżycia wynosiła 11,6%. Badania nad bezpieczeństwem wykazały, iż występujące objawy niepożądane stopnia III i IV, które zaobserwowano u pacjentów to: Niedokrwistość (5%), trombocytopenia (3%) i neutropenia (32%), zmęczenie (17%) i zapalenie płuc (8%) [19].

5. INNE METODY

Szpiczak mnogi jest nowotworem wrażliwym na chemioterapię i radioterapię. Chorych klasyfikuje się na dwie grupy. Pierwsza z nich obejmuje osoby poniżej 70 roku życia bez chorób współistniejących i ogólnym dobrym stanem zdrowia oraz grupę, w której znajdują pacjenci starsi, obciążeni chorobami współistniejącymi [3].

Obecnie odchodzi się od tradycyjnej chemioterapii. Terapia pierwszej linii obejmuje zastosowanie leków immunomodulacyjnych do których należą: talidomid, lenalidomid, pomalidomid oraz inhibitory proteasomu, m.in. bortezomib, karfilzomib, ixazomib i terapię uzupełniającą glikokortykosteroidami [7].

Bortezomib jest najstarszym inhibitorem proteosomów. Jest on pochodną kwasu boronowego. Wykazuje on cytotoksyczność w stosunku do proliferujących komórek nowotworowych. Jego działanie opiera się na blokowaniu aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, co skutkuje apoptozą komórek nowotworowych [20]. Jednym z najnowszych inhibitorów proteasomu stosowanym do leczenia szpiczaka nawrotowego lub opornego jest karfilzomid, który w leczeniu szpiczaka stosowany jest w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Uzyskany w ten sposób czas wolny od progresji wynosił 26,3 miesiąca. Najlepsze wyniki uzyskuje się stosując go w leczeniu I linii oraz w połączeniu z pomalidomidem [21].

Kolejnym inhibitorem proteosomów jest ixazomib, który ma tę zaletę, iż podawany jest doustnie. Badania tego leku w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazały, iż kompleks wywołuje lepszą niż bardzo dobrą częściową u 80% chorych. Stosowanie kompleksu zwiększa czas wolny od progresji do 20,6 miesiąca, monoterapia natomiast 14,7 miesiąca [21].

Leki będące inhibitorami proteosomów stosowane łącznie z lekami immunomodulacyjnymi są najczęściej używaną metodą leczenia szpiczaka mnogiego nawrotowego lub opornego, jednakże są niezwykle skuteczne w leczeniu I linii i wywołują u niemal 100% pacjentów odpowiedź całkowitą, a u około 60% chorych w wyniku ich zastosowania zanotowano też całkowitą remisję [21].

Pierwsza grupa pacjentów, czyli osoby poniżej 70 roku życia, bez chorób współistniejących, kwalifikuje się do leczenia o leczenia mieloablacyjnego (High Dose Therapy, HDT) w którym stosuje się transplantację autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-Hematopoietic Stem Cell Transplantation, autoHSCT) [3]. W leczeniu indukowanym stosuje się trzy lub cztery cykle leczenia kombinacją leków takich jak: VTD (bortezomib, talidomid, dexametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon), VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon), PAD (bortezomib, antracyklina, deksametazon), D-VTD (daratumumab, bortezomib, talidomid, dexametazon) [3].

Komórki krwiotwórcze stosowane w leczeniu pochodzą z krwi obwodowej, gdyż jest ona mniej zanieczyszczona komórkami szpiczaka. Komórki pobierane są przy użyciu leukaferozy. Przed tym poddaje się je mobilizacji przy pomocy czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF), co może być połączone z chemioterapią. Najlepsze efekty daje terapia u chorych, którzy nie posiadają czynników ryzyka takich jak: małopłytkowość, wcześniejsze stosowanie leków takich jak: melfalan, analogi puryn, lenalidomid oraz poddanych

napromieniowaniu miednicy. Najczęściej stosuje się monoterapię melfalanem w dawce 200 mg/m² i.v. w dobie -2. Następnie wprowadza się obserwację lub leczenie podtrzymujące przy zastosowaniu lenalidomidu, który w Polsce nie jest refundowany lub bortezomibu [3, 7].

U chorych, którzy nie klasyfikują się do leczenia mieloablacyjnego, stosuje się leczenie melfalanem w małych dawkach, które połączone jest z zastosowaniem leków tj.: bortezomib, talidomid i/lub lenalidomid. Do najczęściej stosowanych schematów leczenia należy: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid). W Polsce, ze względu na dostępność leczenia stosuje się protokoły VMP (bortezomib, melfalan, encorton), czyli inhibitory proteasomu. Leczenie indukujące trwa około roku, a w wypadku protokołu Rd może być prowadzone do czasu progresji choroby [3, 7].

W przypadku wystąpienia nawrotów, leczenie zależne jest od reakcji na wcześniej stosowane leczenie, stanu pacjenta i wystąpieniu skutków ubocznych po poprzednim leczeniu. Na świecie stosuje się leki immunomodulujące, takie jak pomalidomid, inhibitory proteasomu: karfilzomib, ixazomib oraz przeciwciała monoklonalne: elotuzumab i daratumumab [7, 14].

Nie należy zapominać również o przypadkach szczególnych, takich jak szpiczak odosobniony, czyli plazmocytoma, w przebiegu którego nacieki zlokalizowane są poza szpikiem [7].

Choroba kostna, która występuje w przebiegu szpiczaka, leczona jest przy zastosowaniu bisfosfonianów, takich jak kwas zoledronowy i pamidronowy. Ich zastosowanie zależne jest jednak od ogólnego stanu pacjenta, a zwłaszcza uszkodzenia nerek. Skutkiem ubocznym może być tu wystąpienie martwicy kości żuchwy. W stanach kompresji rdzenia kręgowego stosuje się zwiększone dawki glikokortykosteroidów oraz radioterapię [7, 13].

Niedokrwistość występująca w przebiegu choroby powodowana jest chorobą lub terapią. Do jej leczenia stosuje się rekombinowaną ludzką erytropoetynę i darbopoetynę, jednakże należy kontrolować stężenie hemoglobiny, gdyż zbyt wysokie może powodować wystąpienie zakrzepicy. Zbyt niski poziom granulocytów we krwi (granuloctyopenia), może być leczony czynnikami wzrostu granulocytów [7, 8].

Proces chorobowy obejmuje również nerki – białko monoklonalne uszkadza je, prowadząc do niewydolności nerek. Bardzo dobre działanie w takim przypadku wykazuje bortezomib, stosuje się tu również dializy [3, 8, 10-12].

Kolejnym schorzeniem, które związane jest z wystąpieniem szpiczaka jest zakrzepica, która spowodowana jest mniejszą mobilnością chorych oraz stosowaniem kombinacji leków immunomodulacyjnych i glikokortykosteroidów, a także erytropoetyną, stosowaną w przypadku niedokrwistości. W przypadkach, kiedy ryzyko wystąpienia zakrzepicy jest niskie, stosuje się kwas acetylosalicylowy. Jeśli występują czynniki ryzyka należy wdrożyć leczenie przeciwkrzepliwe heparyną lub warfaryną [9].

6. PODSUMOWANIE

Wcześniejsze terapie przeciwszpiczakowe opierały się głównie na chemio- i radioterapii oraz opiece wspomagającej, które przynoszą poprawę, jednak jest ona niewystarczająca i nie przedłuża znacząco życia chorych. Obecnie najskuteczniejszą formą leczenia jest skojarzenie leków immunomodulujących i inhibitorów proteosomów. Ciągłe trwają badania dotyczące terapii przeciwciałami monoklonalnymi i immunoterapią w leczeniu szpiczaka mnogiego. Terapia CAR-T wykorzystująca zmodyfikowane limfocyty T umożliwiła stałą kontrolę nad postępowaniem choroby i uzyskanie długotrwałych remisji. Dodatkową zaletą jest rozwój technologii, które służą do modyfikacji limfocytów T – zwiększa to szansę na pomoc dla osób chorych. Zdecydowanym przełomem w leczeniu szpiczaka jest wykorzystanie przeciwciała talquetamab, zwłaszcza u chorych z nawrotami choroby i opornością na leczenie, terapia jednak nie jest jeszcze dopuszczona do obrotu, trwają również badania nad możliwością połączenia jej z innymi metodami leczenia.

REFERENCJE

- [1] Jurszczyń A., Grząsko N., Skotnicki A.B., Szpiczak mnogi: poradnik dla pacjentów, Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2013, s.14-19.
- [2] Suska A., Jurszczyń A., Epidemiologia i etiopatogeneza szpiczaka plazmocytozy i gammopatii monoklonalnej o niezdefiniowanym znaczeniu, Postępy Hig Med Dosw (online), 2018; 72,s. 953-966.
- [3] Giannopoulos K., Jamroziak K., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2021, Polska Grupa Szpiczakowa, s. 6-90.

- [4] Jurszczyń A., Płatek P., Szpiczak plazmocytowy – diagnostyka i leczenie, Państwo i Społeczeństwo, 2021 (XXI) nr 1, s. 78-85.
- [5] Iskierka-Jażdzewska E., Jamroziak K., Etiologia i patogenеза szpiczaka plazmocytowego, Hematologia 2015, tom 6, nr 3, s. 245–263.
- [6] Krzakowski M., Warzocha K. (red), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom II, M Media Sp z o.o. VM Group sp.k., Gdańsk 2013, s. 310-350.
- [7] Jurszczyń A., Olszewska –Szopa M., Diagnostyka i leczenie na podstawie najnowszych zaleceń ESMO (European Society of Medical Oncology) - Szpiczak plazmocytowy, Gazeta dla Lekarzy czerwiec 2017 (6), s. 11-15.
- [8] Jurszczyń A. , Skotnicki A.B. (red.), Szpiczak mnogi. Wybrane zagadnienia. T.II, Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2011, s. 1-17.
- [9] Avet-Loiseau H, Facon T. Front-line therapies for elderly patients with transplant-ineligible multiple myeloma and high-risk cytogenetics in the era of novel agents. Leukemia 2018; 32, s. 1267- 76.
- [10] Chari A. i współp., Talquetamab, przekierowujące limfocyty T przeciwiało GPRC5D na szpiczaka mnogiego, The New England Journal of Medicine, 2022; 387, s. 2232-2244 DOI: 10.1056/NEJMoa2204591.
- [11] <https://www.hematology.org/newsroom/press-releases/2022/research-highlights-cutting-edge-new-treatments-for-blood-disorders> (dostęp 07.03.2023).
- [12]. <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357046/monique.c.minnema.talquetamab.a.g.protein-coupled.receptor.family.c.group.5.html> (dostęp 08.03.2023).
- [13] Kierasinska A., Ciunowicz D., i współp., Terapia CAR-T w onkologii i w innych dziedzinach medycyny, Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2021; 8, 2, s. 77–91.
- [14] Karwicka K. i współp., Innowacyjna terapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych — wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne, Hematologia 2020, tom 11, nr 3, s.166–182.

- [15] Olszewska-Szopa M., Jurczyszyn A., Monoklonalne przeciwciała w szpiczaku plazmocytowym – przełom w terapii, *Acta Haematologica Polonica* 46 (5), 2015, s. 359-367.
- [16] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373, s.1207–1219.
- [17] Sondergeld P, van de Donk NW, Richardson PG, Plesner T. Monoclonal antibodies in myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015;13, s.599–609.
- [18] Rzepecki P., Leki o silnych właściwościach immunomodulujących – talidomid, lenalidomid i pomalidomid – w leczeniu szpiczaka mnogiego, *Współczesna Onkologia*, 2009 vol. 13; 5, s. 265–275.
- [19] Piechnik A., Giannopoulos K., Mechanizmy działania leków immunomodulujących w szpiczaku plazmocytowym, *Hematologia* 2011, tom 2, nr 2, s.105–115.
- [20] Charliński G., Ostrowski G., Wiater E., Leki immunomodulujące oraz inhibitory proteasomów w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego z niewydolnością nerek, *Acta Haematologica Polonica*; 43 (2b), s. 173–186.
- [21] Puls Medycyny. Inhibitory proteasomu skuteczne w terapii I linii oraz nawrotowym szpiczaku plazmocytowym. Puls Medycyny. Accessed April 11, 2023. <https://pulsmedycyny.pl/inhibitory-proteasomu-skuteczne-w-terapii-i-linii-i-nawrotowym-szpiczaku-plazmocytowym-876388>
- [22] Kiremitci B. Z., Gürler E., Kiraz Y., Molecular characterization of multiple myeloma, *Journal of Medical Science* 2022;91(2), s 98-100.
- [23] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>

CHEMIOTERAPIA DOOTRZEWNOWA W HIPERTERMII (HIPEC) W LECZENIU PRZERZUTÓW DO OTRZEWNEJ JELITA GRUBEGO

Justyna Zientek, Karolina Zięba, Sebastian Kościjański,
Marlena Grzybek, Iga Kwas, Joanna Jureczko

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

Abstrakt: Otrzewna jest częstym miejscem rozsiewu raka jelita grubego, z gorszym rokowaniem niż inne miejsca przerzutów. Chirurgia cytoredukcyjna (CRS) i hipertermiczna chemioterapia dootrzewnowa (HIPEC) jest faktycznym leczeniem referencyjnym w tych przypadkach pacjentów, ponieważ osiągnięto lepsze wyniki przeżycia w porównaniu z leczeniem ogólnoustrojowym samą chemioterapię, ale jej skuteczność terapeutyczna jest nadal przedmiotem dyskusji. Aktualne wytyczne zalecają, aby postępowanie w raku jelita grubego z przerzutami do otrzewnej było prowadzone przez wyspecjalizowany zespół, a także rozważenie CRS + HIPEC u wybranych pacjentów. Celem pracy było omówienie skuteczności i wykonalności CRS + HIPEC w leczeniu choroby otrzewnej spowodowanej rakiem jelita grubego.

Słowa kluczowe: przerzuty do otrzewnej; rak jelita grubego; chirurgia cytoredukcyjna; chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii; rak otrzewnej

Abstract: The peritoneum is a common site of dissemination for colorectal cancer, with a poorer prognosis than other sites of metastases. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is the actual reference treatment for these patients as better survival results have been reached as compared to systemic chemotherapy alone, but its therapeutic efficacy is still under debate. Actual guidelines recommend that the management of colorectal cancer with peritoneal metastases should be led by a multidisciplinary team carried out in experienced centers and consider CRS + HIPEC for selected patients. The aim of the study was to discuss the performance and feasibility of CRS + HIPEC in the treatment of peritoneal disease in the treatment of colorectal cancer.

Keywords: peritoneal metastases; colorectal cancer; cytoreductive surgery; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; peritoneal carcinomatosis

1. WPROWADZENIE

Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej występującym nowotworem i drugim pod względem częstotliwości zgonów spowodowanych rakiem na całym świecie. Rakotwórcza postać otrzewnej z pierwotnych guzów przewodu pokarmowego została uznana za objaw zaawansowanego stadium choroby, w którym chorego można było skierować jedynie do paliatywnej opieki medycznej. Pacjenci z przerzutami do otrzewnej lub krwiopochodnymi raka jelita grubego mieli średni wskaźnik przeżycia wynoszący 8–10 miesięcy [1]. Natomiast gdy zostaną zdiagnozowani we wczesnym stadium to rokowania są korzystne i aż 70%-80% kwalifikuje się do operacji z możliwością wyleczenia. Obecność przerzutów w trakcie diagnozy występuje średnio u 25% diagnozowanych [2]. Jednak w ostatnich dziesięcioleciach postęp w dziedzinie chirurgii i onkologii oraz szerokie wdrażanie wielodyscyplinarnych spotkań onkochirurgicznych doprowadziły do powstania nowych strategii terapeutycznych [3]. Przypadki te nie są już klasyfikowane wyłącznie do opieki paliatywnej. Zaproponowano inne terapie, takie jak cytoredukcja i dootrzewnowe podawanie środków chemioterapeutycznych. Metoda znana obecnie jako hipertermiczna chemioterapia dootrzewnowa (HIPEC) okazała się skuteczna w przypadkach raka jelita grubego i przerzutów do otrzewnej.

2. PATOMECHANIZM PRZERZUTÓW DO OTRZEWNEJ

W przypadku penetracji guza przez błonę surowiczą dochodzi do złuszczenia się z jego powierzchni pojedynczych komórek lub ich grup. Złuszczenie się jest spowodowane zmniejszeniem ekspresji molekuł adhezji na komórkach nowotworu. Komórki te mają zdolność implantacji na powierzchni otrzewnej oraz dalszych podziałów [4,5]. Do pojawienia się żywych komórek nowotworu może też dochodzić na drodze jatrogennego lub spontanicznego perforowania guza, oraz w wyniku przecięcia naczyń krwionośnych i limfatycznych w trakcie chirurgicznej procedury usunięcia ogniska pierwotnego [6]. W wyniku dostania się komórek do jamy otrzewnej mogą one krążyć i przemieszczać się wraz z płynem osierdziowym.

Wyróżnia się dwa mechanizmy implantacji komórek nowotworowych do otrzewnej. Pierwszy z nich dotyczy bezpośredniej inwazji w nabłonek. Obecne w otrzewnej wolne komórki raka w pierwszej fazie przyczepiają się do powierzchni otrzewnej przy pomocy obecnych na jej powierzchni molekuł

adhezji oraz przez struktury limfatyczne błony otrzewnej [7]. Następnie penetrują nabłonek i docierają do warstwy podotrzewnowej.

Drugi mechanizm uwarunkowany jest obecnością na powierzchni otrzewnej struktur odpowiedzialnych za eliminację z płynu otrzewnowego cząsteczek, które nie mogą przedostać się przez barierę krew-otrzewna. Eliminacja złuszczonych elementów komórkowych i białek następuje przez kanały limfatyczne i pory w obrębie blaszki podstawnej błony otrzewnej [8].

2.1 Epidemiologia przerzutów do otrzewnej

Częstość przerzutów nowotworów do otrzewnej w przypadku raka jelita grubego waha się od 13%- 26% [9,10]. Najczęściej pochodzą one z dystalnego odcinka jelita grubego [11-13]. Około 40% przypadków raka żołądka przebiega z rozsiewem do otrzewnej.

W diagnostyce różnicowej guzów otrzewnej należy uwzględnić pierwotne nowotwory otrzewnej, wśród nich międzybłoniak złośliwy, pierwotny rak surowiczy czy też śluzak rzekomy otrzewnej [14].

3. CHIRURGIA CYTOREDUKCYJNA I HIPEC

W 2003 roku przeprowadzono badanie na 105 chorych, którzy poddani byli systemowej chemioterapii lub chirurgii cytoredukcyjnej z HIPEC. Mediana czasu przeżycia wyniosła 12,6 miesiąca w standardowej chemioterapii oraz 22,3 miesiąca przy zastosowaniu HIPEC [15]. Pięć lat później zaktualizowano wyniki u tej samej grupy badawczej i odnotowano przeżycie specyficzne dla choroby na poziomie 21,6 miesiąca po chemioterapii standardowej i 22,2 miesiąca po zastosowaniu HIPEC [16]. Analiza badania wykazała, że HIPEC powinna być zarezerwowana dla pacjentów z wysoko wyselekcjonowanymi przypadkami. Leczenie to pociąga za sobą poważną, kosztowną i skomplikowaną operację, dlatego istotną rolę odgrywa dokładne rozszerzone badanie przedoperacyjne. Kluczem do najlepszych rokowań jest zapewnienie całkowitej cytoredukcji bez pozostałości guza.

3.1. Selekcja pacjentów

Stan sprawności pacjenta jest podstawowym aspektem klasyfikacji pacjentów do operacji cytoredukcyjnej i HIPEC. Istnieje kilka podstawowych warunków, które muszą być spełnione, żeby zakwalifikować pacjenta do tego

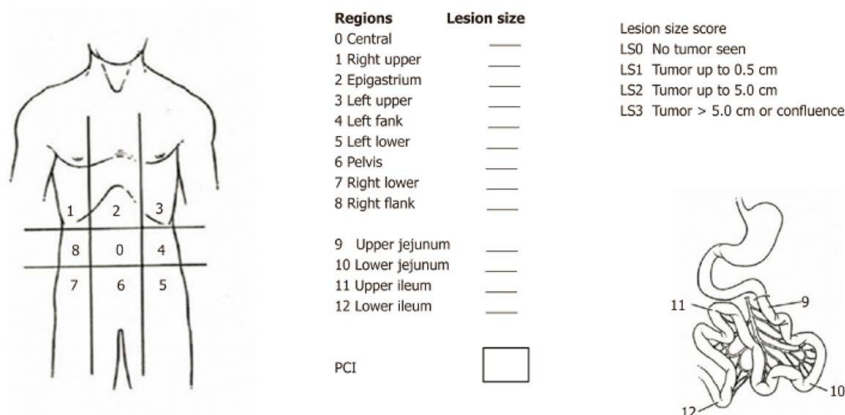
zabiegu. Pierwszym z nich jest ograniczenie rozsiewu nowotworu do jamy otrzewnej. Obecność przerzutów drogą krwi, poza pojedynczym, możliwym do wycięcia przerzutem do płuca oraz pojedynczymi, możliwymi do wycięcia lub termoablacji - do 3 - przerzutami raka jelita grubego do wątroby, jest przeciwwskazaniem do HIPEC ze względu na niekorzystne rokowanie bez względu na leczenie przerzutów do otrzewnej. Według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) lub WHO (*World Health Organisation*), która pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową, stopień sprawności > 2 oraz poważne choroby współistniejące (ciężka niewydolność krążeniowo-oddechowa lub nerek) są uważane za główne przeciwwskazania [17]. Wiek jest natomiast czynnikiem, który należy brać pod uwagę na całym świecie, jednak nie wykazano związanych z nim przeciwwskazań do operacji cytoredukcyjnej i HIPEC. Kolejnym warunkiem jest możliwość wykonania całkowitej lub prawie całkowitej cytoredukcji tkanki nowotworowej w trakcie zabiegu operacyjnego, ze względu na fakt, że leki przeciwnowotworowe stosowane w dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii są skuteczne do grubości 1-3 mm tkanki nowotworowej. Wszystkie większe i grubsze przerzuty nowotworowe muszą być wycięte. Istotna jest również ograniczona rozległość zmian przerzutowych do otrzewnej, nie przekraczająca 20 pkt. w skali Sugarbaker'a.

3.1.2. Skala Sugarbaker'a

Skala Sugarbaker'a (*Peritoneal Cancer Index - PCI*) - jest to skala punktowa, służąca do określenia stopnia zaawansowania przerzutów do otrzewnej. Dzieli ona otrzewną pokrywającą jamę brzuszną od wewnątrz oraz jelito cienkie na 12 obszarów, które ocenia się pod kątem rozległości i wielkości przerzutów (rycina 1.). W zależności od stopnia zaawansowania ilość punktów może wynosić od 1 do 39. Za graniczną wartość zaawansowania, w której można uzyskać korzyści lecznicze poprzez wykonanie zabiegów cytoredukcyjnych oraz HIPEC uważa się 20 pkt.

3.2. CRS i HIPEC- opis metody

CRS polega na całkowitym makroskopowym usunięciu guza, obejmującym wycięcie zajętej otrzewnej, resekcji zajętych narządów oraz leczenia lub profilaktyczne wycięcie narządów wysokiego ryzyka, takich jak sieć większa i jajniki u kobiet [19].



Rycina 1. Wskaźnik raka otrzewnej opisany przez Sugarbaker'a [18]

HIPEC możliwa jest po makroskopowo radykalnej CRS i polega na podawaniu w sposób ciągły płynów w obwodzie zamkniętym oraz w warunkach podwyższonej temperatury. Płynem perfuzyjnym zwykle jest 0,9% NaCl lub 5% roztwór glukozy, w zależności od planowanego chemioterapeutyku, a jego objętość wynosi ok. 4 litry. Początkowo temperatura waha się od 43-45° C, aby po pewnym czasie osiągnąć *constans* ok. 42° C i wtedy podaje się leki cytostatyczne. Gorący płyn perfuzyjny sam w sobie działa zabójczo na komórki nowotworowe i zwiększa penetrację leków, których stężenie jest znacznie wyższe aniżeli uzyskiwane w chemioterapii systemowej. Procedura przeprowadzana jest w znieczuleniu ogólnym, połączonym zwykle ze znieczuleniem zewnątrzoponowym.

Zabieg można wykonać jedną z dwóch technik: techniką otwartą (tzw. techniką Koloseum) lub techniką zamkniętą, w której powłoki jamy brzusznej zaszywa się ostatecznie lub na czas perfuzji [20].

Techniki HIPEC są heterogeniczne, ponieważ modyfikować można nie tylko kombinację stężeń leków, ale także skład i objętość perfuzji, jak również czas trwania i temperaturę. Chemioterapeutykami aktualnie stosowanymi w chemioterapii dootrzewnowej w raku jelita grubego są oksaliplatyna w połączeniu z dożylnym 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną, mitomycyną C, irinotekaniem, cisplatyną i doksorubicyną [21]. Nowe chemioterapeutyki, takie jak humanizowane przeciwciała (bevacizumab, catumaksomab), są również badane pod kątem ich działania przy podawaniu dootrzewnowym [22,23]. Schematycznie, istnieją dwa główne trendy na całym świecie dla HIPEC: jeden z wykorzystaniem mitomycyny C przez 60 do 90 minut

w temperaturze 41 ° C z techniką zamkniętego brzucha [43]; w drugim natomiast stosuje się oksaliplatynę (\pm irynotekan) (460 mg/m² oksaliplatyny w 2 l/m² izoosmotycznej 5% dekstrozy) przez 30 min, w jednorodnej temperaturze 43°C (zakres: 42–44°C) z otwartym brzuchem - technika brzuszna poprzedzona dożylnym wlewem 5-FU (400 mg/m²) z leukoworyną (20 mg/m²) [24,25].

4. WYNIKI, DOWODY I EWOLUCJA LECZENIA

Wpływ CRS i HIPEC na pacjentów z przerzutami do otrzewnej jelita grubego badano między innymi w ważnym prospektywnym badaniu z randomizacją. Verwaal i inni wykazali istotnie wyższy wskaźnik przeżycia u pacjentów (n = 54), którzy przeszli CRS i HIPEC (mitomycyna C), a następnie uzupełniającą chemioterapię systemową (5-FU z leukoworyną) w porównaniu z pacjentami (n = 51), którzy otrzymali tylko uzupełniającą chemioterapię adjuwantową według tego samego schematu chemioterapii ogólnoustrojowej z operacją paliatywną lub bez niej (mediana przeżycia 22,4 vs 12,6 miesiąca, p = 0,03) [26].

Niedawno w szwedzkim badaniu dotyczącym otrzewnej stwierdzono, że CRS z HIPEC może być skuteczniejszy niż ogólnoustrojowe leczenie oparte na oksaliplatynie raka jelita grubego (CRC; *colorectal cancer*) z resekcyjnymi izolowanymi przerzutami do otrzewnej (mediana przeżycia całkowitego: 25 miesięcy vs. 18 miesięcy, p = 0,04) [27]. Ponadto, starając się wyjaśnić prawdziwą rolę HIPEC w kontekście radykalnej terapii skojarzonej, zaprojektowano prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy przeprowadzone przez francuską grupę z równoległymi grupami i dwiema grupami leczenia porównującymi CRS + HIPEC (oksaliplatyna) + chemioterapia systemowa przed i po operacji (n = 133) w porównaniu z CRS + chemioterapia systemowa przed i po operacji (n = 132) [28]. Pierwsze wyniki badania przedstawiono na dorocznym spotkaniu American Society of Clinical Oncology (ASCO) w 2018 r. [29]. Po medianie czasu obserwacji 63,8 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 41,7 miesiąca w grupie HIPEC i 41,2 miesiąca w grupie bez HIPEC (p = 0,995). Mediana przeżycia wolnego od nawrotu wyniosła 13,1 miesiąca przy zastosowaniu HIPEC i 11,1 miesiąca bez zastosowania HIPEC (p = 0,486). Ogólna śmiertelność pooperacyjna wyniosła 1,5% w obu grupach i nie było statystycznej różnicy we wskaźniku zachorowalności po 30 dniach. Jednak po 60 dniach współczynnik zachorowalności stopnia ≥ 3 w grupie HIPEC był prawie dwukrotnie wyższy niż w grupie bez HIPEC (24,1% vs. 13,6%, p = 0,03) [29]. Jednak potrzebne są

dalsze badania w celu ustalenia, czy inne środki chemioterapeutyczne są skuteczniejsze niż oksaliplatyna stosowana z HIPEC w tym badaniu i czy istnieją pewne podgrupy pacjentów, którzy nadal odnieśliby korzyści z leczenia HIPEC podczas operacji. Konkretnie, analiza podgrup z tego badania sugerowała, że HIPEC może być korzystny dla pacjentów ze średnim wskaźnikiem raka otrzewnej, ale liczby były zbyt małe, aby były rozstrzygające. Osoby z niskim wskaźnikiem raka otrzewnej mogą prawdopodobnie zrezygnować z HIPEC, podczas gdy osoby z wysokim wskaźnikiem mogą nie odnieść korzyści ani z zabiegu chirurgicznego, ani z HIPEC [30].

5. POWIKŁANIA CRS I HIPEC

Przeprowadzone badanie retrospektywne w Stanach Zjednoczonych obejmujące pacjentów poddanych CRS+HIPEC z hepatektomią i bez niej w latach 2005-2016 miało na celu ocenić ilość powikłań w skali Clavien-Dindo (tabela 1.). Okazało się, że w zabiegach CRS+HIPEC bez hepatektomii powikłania były w większości I oraz II stopnia, natomiast w przypadku CRS+HIPEC z hepatektomią głównie II i IIIa. [31].

W kolejnej publikacji, oceniającej doświadczenie jednego z austriackich ośrodków w wykonywaniu i skuteczności procedury CRS+HIPEC, raportowano 34% powikłań stopnia III i IV wg klasyfikacji Clavien-Dindo, które obejmowały głównie wysięk opłucnowy lub krwotok pooperacyjny. 90-dniowa śmiertelność w okresie pooperacyjnym wyniosła 0% [32].

Czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań zależnymi od pacjenta są niewątpliwie wiek, stopień odżywienia (a zwłaszcza poziom albumin) oraz BMI (ang. *Body Mass Index*) [33]. Neoadjuwantowa chemioterapia nie jest czynnikiem ryzyka powikłań po zabiegu CRS+HIPEC.

Kolejnym czynnikiem ryzyka w czasie HIPEC jest wzrost temperatury płynu wypełniającego otrzewną do 43-45° C co może prowadzić do zaburzeń krzepnięcia, arytmii, uszkodzenia wątroby, czy też drgawek i neuropatii obwodowej. W czasie przeprowadzania zabiegu niezbędna jest więc odpowiednia płynoterapia oraz obecność doświadczonego anestezjologa, w celu zmniejszenia ryzyka.

STOPIEŃ	DEFINICJA
Stopień I	Jakiegokolwiek odchylenia od standardowego pooperacyjnego przebiegu leczenia, bez konieczności włączenia leczenia farmakologicznego lub zastosowania interwencji chirurgicznej, endoskopowej i radiologicznej. Dopuszczalna jest farmakoterapia z użyciem leków przeciwwymiotnych, przeciwbólowych, diuretyków i elektrolitów oraz fizjoterapia. Zakażenie rany pooperacyjnej niewymagające zaopatrzenia chirurgicznego.
Stopień II	Powikłania wymagające farmakoterapii z użyciem leków innych niż wymienione w przypadku powikłań w stopniu I. Konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych lub włączenia żywienia pozajelitowego
Stopień III	Powikłania wymagające interwencji chirurgicznej, endoskopowej lub radiologicznej
Stopień IIIa	Powikłania wymagające interwencji chirurgicznej, endoskopowej lub radiologicznej bez znieczulenia ogólnego
Stopień IIIb	Powikłania wymagające interwencji chirurgicznej, endoskopowej lub radiologicznej w znieczuleniu ogólnym
Stopień IV	Powikłania bezpośrednio zagrażające życiu, w tym powikłania związane z centralnym układem nerwowym
Stopień IVa	Niewydolność jednonarządowa, w tym niewydolność nerek z koniecznością hemodializ
Stopień IVb	Niewydolność wielonarządowa
Stopień V	Zgon pacjenta

Tabela 1. Zmodyfikowana klasyfikacja powikłań pooperacyjnych wg Clavien-Dindo [34]

6. PODSUMOWANIE

Zgłoszone dane wykazały, że zastosowanie chirurgii cytoredukcyjnej i HIPEC w raku otrzewnej spowodowanym rakiem jelita grubego jest skuteczną procedurą, która pomoże wydłużyć przeżycie wolne od choroby i całkowite przeżycie. Jednak w takich przypadkach powodzenie zabiegu jest silnie skorelowane z rozległością choroby, a także z kompletnością cytoredukcji. Dlatego wydaje się, że metoda ta może być stosowana w przypadkach z niższymi wartościami PCI.

Jeśli chodzi o rodzaj środka chemioterapeutycznego, który jest najbardziej skuteczny, chociaż uznano, że oksaliplatyna jest lepsza od mitomycyny, ostatnie badania nie wykazały uniwersalnej wyższości oksaliplatyny. Dlatego dobór środka powinien być każdorazowo starannie spersonalizowany.

REFERENCJE

- [1] Sammartino P, Biacchi D, Cornali T, i in. Proactive Management for Gastric, Colorectal and Appendiceal Malignancies: Preventing Peritoneal Metastases with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(2):215-224. doi:10.1007/s13193-016-0497-1
- [2] Massalou D, Benizri E, Chevallier A, i in. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: novel clinical and molecular outcomes. *The American Journal of Surgery.* 2017;213(2):377-387. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.03.008

- [3] Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander HR Jr, Deraco M, Hesdorffer M. Management of Malignant Peritoneal Mesothelioma Using Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. *JOP*. 2016;12(10):928-935. doi:10.1200/jop.2016.011908
- [4] Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, i in. Anastomotic Leakage Is Predictive of Diminished Survival After Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):255-259. doi:10.1097/01.sla.0000133186.81222.08
- [5] Weiss L. Metastatic inefficiency: Intravascular and intraperitoneal implantation of cancer cells. *Cancer Treatment and Research*. Published online 1996:1-11. doi:10.1007/978-1-4613-1247-5_1
- [6] Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Cancer Treatment and Research*. Published online 1996:79-100. doi:10.1007/978-1-4613-1247-5_6
- [7] Kusamura S. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *WJGO*. 2010;2(1):12. doi:10.4251/wjgo.v2.i1.12
- [8] Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Tsukiyama G, Endou Y, Miura M. The Natural History of Free Cancer Cells in the Peritoneal Cavity. *Advances in Peritoneal Surface Oncology*. Published online 2007:11-23. doi:10.1007/978-3-540-30760-0_2
- [9] Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2002;89(12):1545-1550. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02274.x
- [10] Kanellos I, Zacharakis E, Kanellos D, Pramateftakis MG, Betsis D. Prognostic significance of CEA levels and positive cytology in peritoneal washings in patients with colorectal cancer. *Colorect Dis*. 2006;8(5):436-440. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.00991.x
- [11] Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, Rutten HJ, Coebergh JWW, de Hingh IH. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A population-based study. *Int J Cancer*. 2010;128(11):2717-2725. doi:10.1002/ijc.25596

- [12] Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Marling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2012;99(5):699-705. doi:10.1002/bjs.8679
- [13] Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP. Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Annals of Surgery*. 2006;243(2):212-222. doi:10.1097/01.sla.0000197702.46394.16
- [14] Levy AD, Arnáiz J, Shaw JC, Sobin LH. Primary Peritoneal Tumors: Imaging Features with Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2008;28(2):583-607. doi:10.1148/rg.282075175
- [15] Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, i in. Randomized Trial of Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *JCO*. 2003;21(20):3737-3743. doi:10.1200/jco.2003.04.187
- [16] Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2426-2432. doi:10.1245/s10434-008-9966-2
- [17] Klaver CEL, Groenen H, Morton DG, i in. Recommendations and consensus on the treatment of peritoneal metastases of colorectal origin: a systematic review of national and international guidelines. *Colorectal Dis*. 2017;19(3):224-236. doi:10.1111/codi.13593
- [18] Sánchez-Hidalgo JM, Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á, i in. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *WJG*. 2019;25(27):3484-3502. doi:10.3748/wjg.v25.i27.3484
- [19] Sugarbaker PH. Peritonectomy Procedures. *Annals of Surgery*. 1995;221(1):29-42. doi:10.1097/00000658-199501000-00004
- [20] Jastrzębski T, Zegarski W. Przerzuty do otrzewnej raka jelita grubego. *PolPrzeglChir*. 2017;89(5):34-42. doi:10.5604/01.3001.0010.5605

- [21] Mirnezami R. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases. *WJG*. 2014;20(38):14018. doi:10.3748/wjg.v20.i38.14018
- [22] Goéré D, Gras-Chaput N, Aupérin A, i in. Treatment of gastric peritoneal carcinomatosis by combining complete surgical resection of lesions and intraperitoneal immunotherapy using catumaxomab. *BMC Cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-148
- [23] Verhulst J. Effects of bevacizumab and hyperthermia in a rodent model of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *International Journal of Hyperthermia*. 2013;29(1):62-70. doi:10.3109/02656736.2012.753738
- [24] Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, i in. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Annals of Oncology*. 2002;13(2):267-272. doi:10.1093/annonc/mdf019
- [25] Elias D, Goere D, Blot F, i in. Optimization of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Oxaliplatin Plus Irinotecan at 43°C After Complete Cytoreductive Surgery: Mortality and Morbidity in 106 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1818-1824. doi:10.1245/s10434-007-9348-1
- [26] Losa F, Barrios P, Salazar R, i in. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Clin Transl Oncol*. 2013;16(2):128-140. doi:10.1007/s12094-013-1053-x
- [27] Cashin PH, Mahteme H, Spång N, i in. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *European Journal of Cancer*. 2016;53:155-162. doi:10.1016/j.ejca.2015.09.017
- [28] Turaga K, Levine E, Barone R, i in. Consensus Guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on Standardizing the Delivery of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Patients in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2013;21(5):1501-1505. doi:10.1245/s10434-013-3061-z

- [29] Quénet F, Elias D, Roca L, i in. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multi-centre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(2):256-266. doi:10.1016/s1470-2045(20)30599-4
- [30] Vassos N, Piso P. Metastatic Colorectal Cancer to the Peritoneum: Current Treatment Options. *Curr Treat Options in Oncol*. 2018;19(10). doi:10.1007/s11864-018-0563-8
- [31] Mouw TJ, Lu J, Woody-Fowler M, i in. Morbidity and mortality of synchronous hepatectomy with cytoreductive surgery/hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC). *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(5):828-828. doi:10.21037/jgo.2018.06.04
- [32] Pamela K, Matthias Z, Reinhold KR, i in. Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): a Single-Center Experience in Austria. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(5):884-893. doi:10.1007/s11605-017-3661-1
- [33] Burguete D, Mokdad AA, Augustine MM, i in. Non-home Discharge and Prolonged Length of Stay After Cytoreductive Surgery and HIPEC. *Journal of Surgical Research*. 2019;233:360-367. doi:10.1016/j.jss.2018.08.018
- [34] Kierstan A, Konecki T, Jabłonowski Z. Assessment of complications after laparoscopic surgery of kidney tumors using Clavien-Dindo classification. *Pol Przegl Chir*. 2020;92(3):1-5. doi:10.5604/01.3001.0014.1131

CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWIW GOSPODARZOWI - OBECNY STAN WIEDZY I PERSPEKTYWY LECZENIA ORAZ PROFILAKTYKI

Julia Cieśla, Maciej Smreczak, Patryk Walocha,
Michał Wilk, Martyna Szlenk

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii, Katedra i Zakład Biofizyki, Wydział
Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Pomimo olbrzymiego postępu w dziedzinie transplantologii komórek krwiotwórczych wciąż problemem dotykającym chorych pozostaje choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GvHD). Dotyka ona nawet 70% pacjentów poddawanych transplantacjom allogenicznym komórek krwiotwórczych. Patogeneza GvHD jest złożona i obejmuje wzajemne interakcje cytokin, czynników i komórek immunologicznych, które prowadzą do zajęcia narządów, głównie skóry, wątroby i przewodu pokarmowego. Celem przeglądu jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat patofizjologii, możliwego przebiegu klinicznego zarówno ostrej jak i przewlekłej postaci GvHD. Ponadto, przedstawiono obecne możliwości przewidywania przebiegu i skutków GvHD poprzez wykrywanie biomarkerów choroby. Praca ma na celu również usystematyzowanie dotychczasowych możliwości leczenia i profilaktyki GvHD, a także nowych metod terapeutycznych, które pozwolą na zmniejszenie śmiertelności i podniesienie jakości życia u pacjentów zmagających się z tą chorobą.

Słowa kluczowe: choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, transplantologia, komórki hematopoetyczne

Abstract: Despite the significant progress in hematopoietic cell transplantation, graft versus host disease (GvHD) remains an ongoing problem affecting patients. It affects up to 70% of patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. The pathogenesis of GvHD is complex and includes interactions of cytokines, growth factors, and immune cells whose synergistic effects cause organ failure, mainly regarding the skin, liver, and gastrointestinal tract. The aim of the review is to present the current state of knowledge about pathophysiology and possible clinical courses of both acute and chronic GvHD. In addition, the current possibilities of predicting the course and effects of GvHD by detecting disease biomarkers are presented. The work also aims to systematize the current treatment and prevention options for GvHD

and new therapeutic methods that will reduce mortality and improve the quality of life in patients suffering from this disease.

Keywords: graft versus host disease, transplantology, hematopoietic cells

1. WSTĘP

Co roku na Świecie przeprowadza się około 20–25 tysięcy zabiegów przeszczepu allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT), stanowiących w niektórych przypadkach ostatnią możliwą opcję leczenia w przebiegu złośliwych i niezłośliwych schorzeń układu krwiotwórczego. Mimo znaczących postępów w tej dziedzinie głównym powikłaniem procedury pozostaje choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD), która jest schorzeniem częstym i potencjalnie śmiertelnym [1,2]. Pierwsze doniesienia dotyczące GvHD pochodzą z roku 1916, kiedy Murphy zaobserwował powstawanie guzków na zarodkach kurzych w miejscu podania komórek dorosłych zwierząt [3]. Sama choroba natomiast została opisana po raz pierwszy w 1959 roku przez Billingham i Brenta na modelach zwierzęcych. Natomiast w 1966 Billingham wyróżnił trzy podstawowe wymagania niezbędne do wystąpienia GvHD [1,4,5].

Skalę problemu, jaką stanowi wyżej opisane schorzenie oddają dane epidemiologiczne, gdyż prawdopodobieństwo wystąpienia jednej z dwóch postaci – ostrej lub przewlekłej GvHD, sięga od 60 do 70% u każdego pacjenta, natomiast przy nieprawidłowej profilaktyce do 100% [2,6].

Celem przeglądu jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, a także kierunków trwających badań nad leczeniem i profilaktyką tej choroby. Biorąc pod uwagę częstość występowania GvHD, a także ryzyko związane z przebiegiem choroby i jej powikłaniami, istotnym jest rozwijanie metod terapeutycznych pozwalających na minimalizowanie skutków GvHD, które zagrażają życiu pacjentów

2. CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWIW GOSPODARZOWI

Podstawowym czynnikiem ryzyka warunkującym rozwój GvHD u pacjenta po przeszczepie allo-HSCT jest rozbieżność układów zgodności tkankowej biorcy i dawcy MHC I (HLA-A, -B, -C) prezentowanych na większości komórek jądrzastych oraz antygenów zgodności tkankowej (HLA-DR, -DP,

-DQ) wyrażanych przez komórki krwiotwórcze. Współczesne metody sekwenjonowania w typowaniu HLA dawcy i biorcy pozwalają wykryć te różnice, jednakże występowanie GvHD w przeszczepie pomiędzy rodzeństwem waha się od 26 do 32% a przeszczep od osoby niespokrewnionej wykazuje 42-52% ryzyko rozwoju GvHD. Sugeruje się, że zjawisko to wynika to „mniejszych” antygenów zgodności tkankowej (HA), których ekspresja jest zależna od mechanizmów epigenetycznych, warunkujących znacząco polimorficzność prezentowanych antygenów komórkowych [1,7,8]. Poza czynnikami genetycznymi, wyróżnia się następujące czynniki sprzyjające rozwojowi GvHD: starszy wiek, kobiety wieloródki jako dawcy, różnica płci między dawcą a biorcą, typ dawcy, źródło komórek krwiopochodnych czy wysoki stopień złośliwości nowotworu w chwili przeszczepu [4,9,10]. Za dyskusyjne czynniki ryzyka uznaje się seropozytywność CMV, splenektomię, różnice etniczne między dawcą a biorcą, czy rodzaj wdrożonej profilaktyki [8]. Niektóre badania wskazują również na możliwy wpływ zastosowanego kondycjonowania, gdzie schemat niemieloablacyjny wykazywał mniejszy współczynnik rozwoju ostrej GvHD [4]. Ciekawym, potencjalnym czynnikiem ryzyka jest także poziom BMI i stan odżywienia, zwłaszcza pacjentów pediatrycznych, gdzie niskie BMI wraz z zaburzeniami odżywiania zwiększają szansę na rozwój GvHD nawet 4-krotnie [11].

Pierwotnie podstawą klasyfikacji GvHD był czas pojawienia się choroby, gdzie postać ostrą definiowano jako pojawienie się objawów przed upływem 100 dni od przeszczepu, zaś postać przewlekłą stwierdzano, kiedy objawy wystąpiły po upływie 100 dni [12]. Obecnie stosuje się wystandaryzowaną klasyfikację, której wytyczne zostały ustanowione przez serię dokumentów z 2004 i 2005 roku, znanych jako projekt konsensusu Narodowych Instytutów Zdrowia (ang. *National Institutes of Health* – NIH), które w roku 2014 zostały sprawdzone i ratyfikowane przez konsensus NIH w sprawie diagnostyki i oceny zaawansowania przewlekłej GvHD. W roku 2020 dokumenty zostały uaktualnione i ustandaryzowane ponownie przez NIH, wprowadzając nowe zalecenia i kryteria umożliwiające wcześniejsze rozpoznanie przewlekłej GvHD.^{13,14} Zaproponowane zalecenia oraz kryteria dotyczą zagadnień diagnostyki, postępowania, badań klinicznych i opieki nad pacjentami z GvHD, co znacząco wykracza poza zakres niniejszego przeglądu [13,15]. Wymienione wytyczne wprowadziły nową klasyfikację choroby GvHD, wyróżniając „klasyczną” ostrą GvHD, oraz ostrą postać trwałą, nawracającą lub o przewlekłym przebiegu. Postać przewlekła została z kolei sklasyfikowana w postać „klasyczną” oraz „zespół nakładania się” zawierający cechy fazy ostrej

i przewlekłej [12,14]. Uproszczony schemat owej klasyfikacji został zaprezentowany w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kategorie ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi [15]

Kategoria	Czas wystąpienia objawów po HCT lub DLI	Obecność ostrych cech GvHD	Obecność cech przewlekłych GVHD
Postać ostra			
Postać "klasyczna"	≤100 dni	Tak	Nie
Postać trwała, nawracająca lub o przewlekłym przebiegu	≥100 dni	Tak	Nie
Postać przewlekła			
Postać "klasyczna"	Bez limitu czasu	Nie	Tak
"Zespół nakładania się"	Bez limitu czasu	Tak	Tak

Powyższa klasyfikacja jest w znaczącej mierze zależna od obrazu klinicznego i manifestacji określonych objawów charakteryzujących przebieg ostrej lub przewlekłej. W „klasycznej” ostrej postaci objawy pojawiające się do 100 dni od przeszczepu dotyczą głównie skóry, przewodu pokarmowego i wątroby [16], skutkując pojawieniem się wysypki skórnej, biegunki, nudności, jadłowstrętu a także niedrożności jelitowej i cholestatycznego zapalenia wątroby [17]. Zmiany skórne są najczęstszym i często pierwszym objawem rozwijającej się choroby. Obejmują między innymi błony śluzowe jamy ustnej czy gałki ocznej [18]. Pierwszymi objawami choroby jest pojawiający się świąd, zaburzenia czucia, subtelnym rumień czy obrzęk płamki żółtej [14]. Następnie rozwija się charakterystyczna wysypka plamisto-grudkowa o charakterze odropodobnym, obejmująca początkowo twarz, dłonie, małżowiny uszne, podeszwy stóp czy górne części grzbietu [2,12]. Zmiany z czasem ulegają zlewaniu, rozprzestrzeniając się na większą część tułowia, skutkując rozwojem erythrodermii. Zmiany te mogą przekształcać się w wiotkie pęcherze z dodatnim objawem Nikolskiego^{1,2,14}, prowadząc do ekspozycji naskórka i rozwoju stanu przypominającego martwicę toksyczno-rozplywną [12,19].

Drugim najczęściej zajęтым narządem w ostrym GvHD jest wątroba, której zajęcie charakteryzuje się niespecyficznym obrazem klinicznym, sprawiając znaczne trudności w diagnostyce różnicowej z innymi stanami występującymi po allo-HSCT np.: żylna-okluzyjna zapalenie wątroby, oportunistyczne zapalenie zakaźne [2], kamica pęcherzyka żółciowego, toksyczne

zapalenie wątroby lub stan wynikający z przeciążenia żelazem [1]. Zmiany obejmują rozwój żółtaczkę kliniczną z stwierdzonym w krwi, podniesionym poziomem bilirubiny bezpośredniej, fosfatazy alkalicznej czy aminotransferaz [2,3]. W rzadszych przypadkach pojawia się hepatomegalia. W rozpoznaniu wyżej opisanego zapalenia wątroby w GvHD niezbędne jest wykonanie biopsji narządu [1].

Trzecią z najważniejszych składowych przebiegu ostrej GvHD jest uszkodzenie przewodu pokarmowego, zwłaszcza jego dolnego odcinka [9]. Spektrum objawów zajęcia przewodu pokarmowego jest szerokie i obejmuje nudności, wymioty, biegunkę sekrecyjną, anoreksję czy bóle brzucha [20,21]. W stanie zaostrzenia dochodzi do rozwoju owrzodzeń błon śluzowej, krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, enteropatii i niedrożności porażennej [1,2,21]. Stopień zaawansowania klinicznego przebiegu ostrej GvHD jest określany poprzez klasyfikację nasilenia objawów w trzech wyżej wymienionych składowych, co prezentuje poniższa tabela [14].

Tab 2. Skala oceny stopnia zaawansowania klinicznego przebiegu ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi [14]

Stopień	Skóra	Wątroba	Przewód pokarmowy
0	Brak wysypki związanej z GvHD	Bilirubina: <2 mg/dl	Brak zmian
1	Wysypka plamisto-grudkowa zajmująca <25% powierzchni ciała bez objawów towarzyszących	Bilirubina: 2-3 mg/dl	Biegunka 500-1000 ml/D Nudności i wymioty
2	Wysypka plamisto-grudkowa lub rumień ze świądem lub inne objawy skórne zajmujące 25-50% ciała lub miejscowe złuszczenie	Bilirubina: 3-6 mg/dl	Biegunka 1000-1500 ml/D Nudności i wymioty
3	Uogólniona erytrodemia lub objawowa wysypka plamkowa, grudkowa lub pęcherzykowa z pęcherzami lub złuszczeniem pokrywająca \geq 50% ciała	Bilirubina: 6-15 mg/dl	Biegunka >1500 ml/D Nudności i wymioty
4	Uogólnione złuszczące zapalenie skóry, wrzodziejące zapalenie skóry lub pęcherze	Bilirubina: \geq 15 mg/dl	Silny ból brzucha z niedrożnością jelit lub bez

Postać przewlekła w porównaniu z postacią ostrą wykazuje znacznie rozleglejszą manifestację kliniczną, prowadząc do zajęcia wątroby, płuc, przewodu pokarmowego, nerek, mięśni, skóry, błon śluzowych, gałki ocznej a nawet OUN [12,22,23]. Zajęcie skóry może mieć charakter zmian niestwardniałych bądź sklerotycznych imitujących powszechnie znane choroby autoimmunologiczne jak twardzina ograniczona [14]. Początkowo zmiany przypominają obraz liszaja twardzinowego, zlokalizowany głównie w górnej części grzbietu i na karku. Z czasem powstają wielokątne, nieregularnie zabarwione ogniska miejscowego włóknienia tkanki typu *morphea*, z centralnym atroficznym zanikiem przydatków takich jak mieszki włosowe i gruczoły potowe [14,17,23]. Powstałe zmiany mogą dalej ulegać progresji sprzyjając tworzeniu m.in.: rozległych obszarów poikilodermii [12,17], owrzodzeń, zwłaszcza podudzi [14] oraz zniszczeniu przydatków skóry, objawiając się onycholizą paznokci oraz łysieniem [23,24]. Zmiany sklerotyczne mogą także obejmować tkankę podskórną i powięzi skutkując przykurczami i ograniczeniem ruchomości [14].

Poza skórą zajęte zostają także błony śluzowe, tworząc zmiany przypominające liszaja płaskiego z typowymi koronkowatymi, białymi nalotami oraz zmianami erozyjnymi w obrębie jamy ustnej [6,12]. Najpoważniejsze konsekwencje wiążą się z zajęciem błon śluzowych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, wątroby czy gałki ocznej. U części pacjentów dochodzi do rozwoju zarostowego zapalenia oskrzelików, tworzenia wysięku, odmy opłucnowej oraz rozedmy części oskrzeli, co znacząco upośledza wymianę gazową [17,23,24]. Zajęcie śluzówki przewodu pokarmowego w przeciwieństwie do postaci ostrej, dotyczy głównie jego górnego odcinka, zwłaszcza przełyku, prowadząc do jego zwężenia i tym samym dysfagii [8,23]. W przypadku narządu wzroku zajęciu ulega nie tylko gałka oczna, ale także powieki, gruczoły Maiboma i gruczoł łzowy, prowadząc do rozwoju zespołu suchego oka, który objawia się światłowstrętem, pieczeniem, zaczerwienieniem spojówek czy rozmyciem obrazu. W skrajnych przypadkach uszkodzenie narządu wzroku prowadzi do bliznowacenia i utraty wzroku [16,25]. Rzadszymi manifestacjami przewlekłej postaci GvHD są: zespół nerczycowy [24], zapalenia wielomięśniowe, zapalenia stawów, wysięki do jam ciała, *myasthenia gravis* [14,17], neuropatie obwodowe [22], zaburzenia hematologiczne czy powikłania ginekologiczne [6,8].

3. PATOGENEZA CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWIW GOSPODARZOWI

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* - GvHD), jest obecnie główną przyczyną śmiertelności u pacjentów po allogenicznym przeszczepie HCT. Dotyczy nawet 40-70% pacjentów po przeszczepach allo-HCT, co sprawia trudności w rozpowszechnieniu stosowania transplantacji allo-HCT na szerszą skalę [25-27]. Podstawowymi warunkami zajścia GvHD jest obecność immunokompetentnych komórek dawcy w przeszczepionej tkance, brak zdolności wyeliminowania i odrzucenia przeszczepionych komórek przez biorcę oraz ekspresja przez biorcę antygenów tkankowych, które przez komórki dawcy zostaną rozpoznane jako obce [28]. Możliwość spełnienia tych warunków wzrasta, wraz ze zwiększającą się dysproporcją między układami HLA biorcy i dawcy [25,29], prowadząc do rozwoju reakcji immunologicznej uszkadzającej głównie skórę, przewód pokarmowy i wątrobę [28].

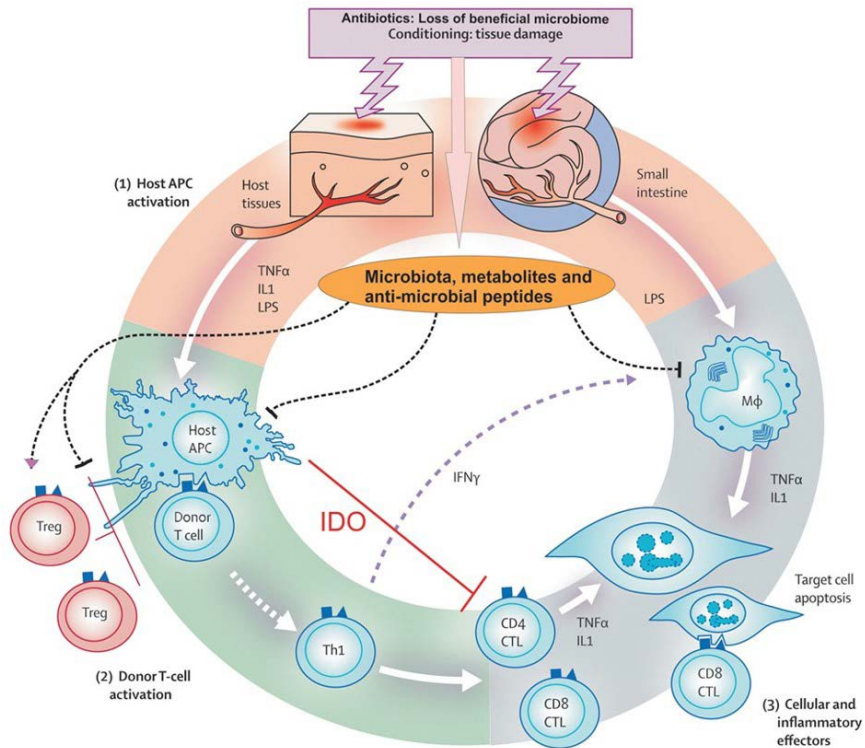
3.1. Mechanizmy rozwoju ostrej postaci GvHD

Mechanizm rozwoju ostrej GvHD można opisać w postaci trzystopniowego procesu, gdzie pierwszym zjawiskiem przyczyniającym się do rozwoju patologii będzie uszkodzenie tkanek spowodowane kondycjonowaniem. Przed przeprowadzeniem przeszczepu komórek dawcy, tkanki biorcy są uszkodzone poprzez chorobę podstawową, zastosowane leczenie, współtowarzyszące infekcje oraz schematy kondycjonowania [28,30,31]. Uszkodzone tkanki biorcy, szczególnie komórki nabłonka jelitowego, wydzielają "sygnały niebezpieczeństwa", głównie TNF α , IL-1 β i IL-6, które stymulują naciek komórek pochodzenia szpikowego w szczególności neutrofilii i komórek układu APC. Napływające komórki następnie ulegają aktywacji w wyniku działania cząsteczek DAMPs, zwłaszcza HMGB1, ATP, kwasu moczowego, HSPG oraz białek szoku cieplnego [25,30]. Dodatkowy czynnik aktywacyjny stanowią cząsteczki PAMPs, które są uwalniane w wyniku przerwania naturalnych barier przeciwniektoryjnych [25,32]. Aktywowane neutrofile poprzez wybuch tlenowy i wydzielanie ROS, dodatkowo potęgują uszkodzenia nabłonka jelitowego, co zwiększa uwalnianie sygnałów zapalnych z tkanki, prowadząc do burzy cytokinowej [33,34]. Sygnały zapalne aktywują komórki prezentujące antygeny, za pomocą receptorów TLR, wpływając na wzmożoną

ekspresję cząsteczek adhezyjnych i antygenów MHC, co podnosi szansę na ich rozpoznanie przez limfocyty T dawcy [30,31].

Drugą fazą stanowi aktywacja i migracja limfocytów T dawcy. Limfocyty T dawcy w ciągu kilku godzin po przeszczepie dostają się do węzłów chłonnych, gdzie następuje prezentacja antygeny z ich następczą aktywacją w ciągu około 48-72 godzin [30]. Zaprezentowanie allo-antygeny nie jest wystarczające do aktywacji limfocytów, jednakże komórki APC zapewniają także pobudzenie poprzez szlaki kostymulujące z udziałem cząsteczek CD28, CD30, CD40L, OX40 czy ICOS, co prowadzi do uaktywnienia limfocytów T [25,35]. Alloreaktywne limfocyty T następnie różnicują się w limfocyty Th1, Th2 i Th17. W rozwoju dalszej reakcji zapalnej główny udział mają limfocyty Th17 wydzielające IL-17 oraz limfocyty Th1 produkujące IL-2 i IFN- γ . Z kolei limfocyty Th2 produkują IL-4, IL-11 i IL-18 wywierające potencjalny wpływ protekcyjny przeciw rozwojowi GvHD [30,31]. IL-2 kontroluje i wzmacnia allogeniczną odpowiedź zapalną, natomiast IFN- γ zwiększa ekspresję chemokin, cytokin zapalnych, cząsteczek adhezyjnych i antygenów HLA, co ułatwia migrację limfocytów alloreaktywnych do narządów docelowych [30,34]. Hamujący wpływ na rozwój i aktywację limfocytów alloreaktywnych mają subpopulacje limfocytów regulatorowych Treg, poprzez wydzielanie IL-10 i TGF β hamujących aktywność komórek APC. Badania na modelach mysich oraz ludzkich potwierdzają także supresyjną funkcję komórek układu ILC dawcy, takich jak komórki NK i ILC2. Komórki NK dawcy działają poprzez bezpośrednią lizę aktywowanych limfocytów, hamowanie aktywności układu APC i syntezę cytokin immunosupresyjnych. Badania na modelach mysich udowodniły również korzystny wpływ komórek ILC2, które podane we wlewie dożylnym wydzielają cytokiny Th2, hamują aktywność limfocytów Th1 i Th17 oraz pobudzają proliferację komórek supresorowych [25,31,36].

Ostatnia trzecia faza ostrej GvHD jest związana z synergistycznym mechanizmem odporności wrodzonej i nabytej prowadzących do zaostrzenia stanu zapalnego i uszkodzenia narządów docelowych. Migracja limfocytów odbywa się głównie do przewodu pokarmowego, wątroby i skóry w wyniku ekspresji czterech rodzin chemokin odpowiednio CXC, CC, XCL i CX3CL. Do najważniejszych z nich należą CXCR3, CCL2, CCL3, CCR5, XCL1 czy CX3CL1, których zahamowanie na modelach mysich skutkowało wyraźnym załagodzeniem przebiegu GvHD [37-39]. W powstałej reakcji zapalnej biorą udział m.in.: monocyty czy makrofagi, lecz najważniejsza rola przypada cytotoksycznym limfocytom T (CTL) dawcy oraz komórkom NK biorcy, które aktywują maszynę cytolityczną



Ryc. 1 Trzystopniowy mechanizm rozwoju ostrej GvHD, z uwzględnieniem roli mikrobioty jelitowej [28] (tłumaczenie: microbiota, metabolites and anti-microbial peptides- mikrobiota, metabolity i białka przeciwdrobnoustrojowe; host APC-APC gospodarza; host APC activation- aktywacja APC gospodarza; host tissues- tkanki gospodarza; small intestine- jelito cienkie; target cell apoptosis- apoptoza komórek docelowych; cellular and inflammatory effectors- efekторы komórkowe i zapalne; donor T-cell activation- aktywacja limfocytów T dawcy)

z udziałem szlaków sygnałowych proapoptycznych Fas/FasL oraz TNFR/TRAIL. Wywierają także działanie lityczne dzięki wydzielaniu perforyn i grazyzmów [25,31,35]. Mechanizmy te prowadzą do destrukcji komórek nabłonka jelitowego m.in.: komórek Panetha i ISC, uwalniających alarminę IL-33, która poprzez receptory ST2 dodatkowo wzmacnia aktywację limfocytów cytotoksycznych [32]. W dalszym przebiegu uszkodzenie szczelności bariery jelitowej prowadzi do zwiększonego przenikania metabolitów mikroflory jelitowej, która w zależności od składu może wywierać efekt prozapalny lub przeciwzapalny. W warunkach dysbiozy przenikające metabolity bakteryjne, zwłaszcza lipopolisacharydy, prowadzą do wzmocnienia produkcji chemokin oraz aktywacji komórek zapalnych m.in.: makrofagów poprzez receptory TLR, nasilając objawy GvHD [28,31]. Interesujący jest natomiast wpływ flory bakteryjnej w warunkach równowagi, gdzie szczególną uwagę

poświęcono bakteriom *Clostridia spp.*, występującym w obrębie jelita grubego [25]. Bakterie te wydzielają maślan SCFA, związek modulujący szlaki chemiczne prowadząc do wzrostu poziomu 2,3-dioksygenazy indolaminy (IDO). Większe stężenie IDO prowadzi do obniżenia aktywności allostymulujących komórek APC, apoptozy komórek CTL oraz zwiększenia proliferacji limfocytów Treg, skutecznie hamując rozwój ostrej GvHD [32,39]. Same komórki Treg wykazujące ekspresję czynnika FOXP3, są naturalnymi limfocytami T produkowanymi przez grasicę, które wraz z komórkami iNK prawdopodobnie wykazują centralną rolę w hamowaniu alloreaktywnej reakcji zapalnej, co może tłumaczyć zwiększoną częstotliwość występowania GvHD u osób starszych, u których grasicca ulega inwolucji [39,40]. Całość powyższej trzystopniowej reakcji zapalnej prowadzi do powstania końcowych czynników TNF α , IL-1, IFN- γ i tlenek azotu, stanowiących kluczowe mediatory uszkodzenia narządowego [25,31].

3.2. Mechanizmy rozwoju przewlekłej postaci GvHD

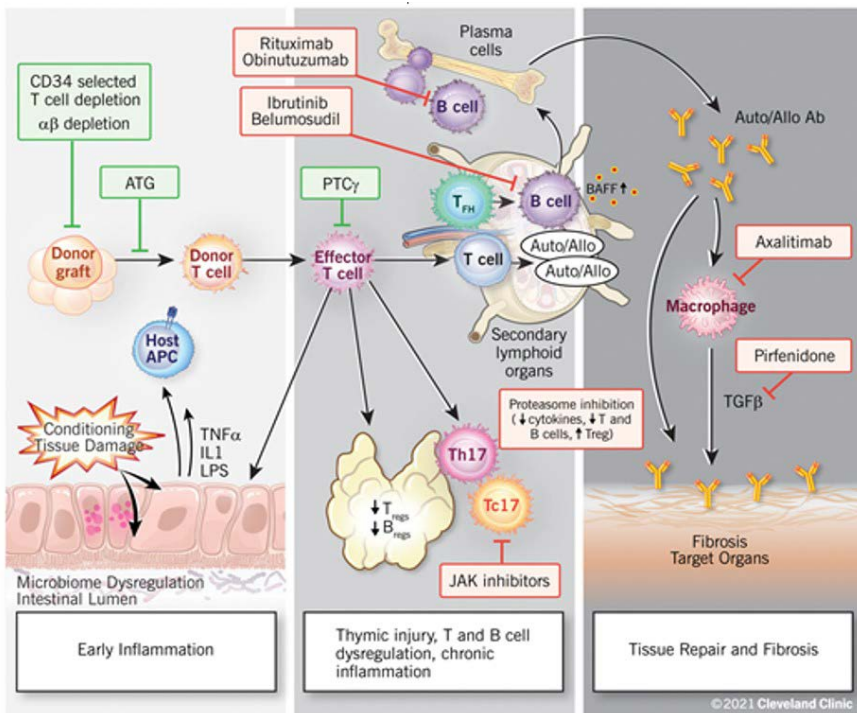
Patofizjologia przewlekłego GvHD częściowo pokrywa się z końcową fazą ostrego GvHD, wykazując wspólne szlaki i mechanizmy immunologiczne. Podobnie jak w przypadku ostrego GvHD w fazie przewlekłej wyróżnić możemy trzy główne fazy składające się na fazę wczesnego stanu zapalnego i aktywacji wrodzonych mechanizmów odporności, fazę dysregulacji immunologicznej i uszkodzenia grasiccy oraz fazę nieprawidłowej naprawy przebiegającej z włóknieniem i progresją schorzenia [26,41].

Pierwsza faza rozwoju cGvHD (ang. *chronic graft versus host disease*) wykazuje uwspólnienie mechanizmów szlaków immunologicznych z fazą trzecią postaci ostrej, które skutkują podtrzymaniem lub rozwinięciem *de novo* reakcji zapalnej. Biorą tu udział szlaki IL-33/ST2, agoniści TLR, szlaki chemokin oraz cytokiny prozapalne [25,42]. Progresywne uszkodzenie tkanek i nabłonków skutkuje uwolnieniem dużych ilości DAMPs i PAMPs, które są agonistami receptorów TLR oraz NOD-podobnych, rekrutując tym samym komórki zapalne limfocytów klasy Th1/Tc1, limfocytów klasy Th17/Tc17 oraz limfocytów klasy B [41,42]. Opisane interakcje z receptorami TLR i NOD-podobnymi uruchamiają szlaki transkrypcyjne IRF lub warunkują powstanie inflamasomu NLRP 3, co prowadzi do pobudzenia syntezy IFN α , TNF α , IL-6 i IL-1 β w komórkach APC, makrofagów i neutrofilii. Ponadto dochodzi do wzmożonego prezentowania antygenów na powierzchni komórek m.in.: komórek śródbłonna [25,41,43,44]. Wyżej wymienione cząsteczki prozapalne

stymulują ekspresję chemokin oraz różnicowanie i napływ większej ilości komórek prozapalnych do narządów docelowych. Pobudzenie dotyczy jednak nie tylko komórek układu odpornościowego, ale też komórek niehematopoetycznych takich jak fibroblasty czy komórki śródbłonka [26]. Pobudzone komórki śródbłonka wykazują wzmożoną prezentację pokrewnego antygeny dla alloreaktywnych komórek, stając się celem reakcji immunologicznej. W konsekwencji dochodzi do penetracji ścian naczyń przez limfocyty i ich migracji do tkanek, destrukcji mikronaczyń i znacznego wzrostu poziomu czynnika von Willebrandta w krwi [25,42]. Opisane procesy skutkują niespecyficznym, rozproszonym stanem zapalnym wielu narządów i naczyń [41].

Druga faza jest określana jako faza dysregulacji immunologicznej, gdzie w wyniku zaburzeń mechanizmów tolerancji ośrodkowej i obwodowej, dochodzi do wykształcenia populacji alloagresywnych limfocytów. Centralnym punktem tego procesu jest uszkodzenie grasicy wynikające zarówno z stosowanego leczenia, kondycjonowania, ostrego GvHD jak i przebiegu stanu zapalnego naczyń [25,41,45]. Uszkodzenie grasicy prowadzi do podstawowego upośledzenia ośrodkowych mechanizmów wykształcania autotolerancji. W warunkach prawidłowych w grasicy dojrzewają limfocyty T pochodzące z hematopoetycznych komórek macierzystych dawcy, jednakże w wyniku mechanizmów selekcji pozytywnej i negatywnej, nie reagują one na antygeny biorcy [41,45]. Destrukcja tkanek grasicy w głównej mierze dotyczy komórek nabłonka rdzenia, odpowiedzialnych za selekcję negatywną, co skutkuje ucieczką alloreaktywnych limfocytów T na obwód, inicjując cykle lityczne, wydzielanie cytokin czy przeciwciał [45-47]. Zaburzeniu ulegają również obwodowe mechanizmy immunomodulujące, zwłaszcza dotyczące populacji limfocytów B i komórek supresorowych Treg. Limfocyty B mają silny wpływ na rozwój cGvHD a ich proliferacja, dojrzewanie i aktywacja są zależne od receptora komórek B (BCR) i czynnika aktywującego komórki B (BAFF). Czynniki BAFF syntetyzowany jest przez komórki zrębu, APC, monocyty, makrofagi i limfocyty T, dlatego w okresie potransplacyjnym w wyniku wzmożonej aktywności ww. populacji komórek jego stężenie gwałtownie wzrasta [48]. Podwyższone stężenie BAFF prowadzi do zwiększonej przeżywalności i aktywności populacji polireaktywnych limfocytów B, poprzez unieważnienie ich na mechanizmy selekcji obwodowej. Polireaktywne limfocyty B są dodatkowo stymulowane poprzez receptory TLR9, których agonistami są bakteryjne motywy CpG zaliczane do PAMP [25,43,48]. Powstałe w ten sposób populacje limfocytów B, syntetyzują liczne allo- i autoprzeciwciała skierowane w szczególności w kierunku antygenów wewnątrzkomórkowych

np.: przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), przeciwciała anty-dsDNA czy przeciwciała HY. Stwierdzono, że część powstających autoprzeciwciał jest skierowana na nabłonek grasicy, przyczyniając się do zaburzeń ośrodkowych mechanizmów tolerancji [27,41,49]. Ostatnią składową drugiej fazy są zaburzenia mechanizmów immunosupresyjnych warunkowanych przez komórki limfocytów Treg CD4+ CD25+ posiadające FOXP3. Limfocyty te hamują aktywność zapalną poprzez indukcję apoptozy limfocytów Tc, wydzielanie immunosupresyjnych cytokin m.in.: IL-10, oraz hamowanie ekspresji antygenów na komórkach APC. W przewlekłej GvHD zahamowaniu ulegają mechanizmy różnicowania limfocytów w populację regulatorowe, które zachodzą w grasicy. Ponadto zahamowaniu ulega proliferacja komórek Treg co sprzyja spadkowi ich stężenia w przebiegu GvHD [50,51].



Ryc. 2 Trzy kolejne stopnie rozwoju przewlekłego GvHD prowadzącego do zwłóknienia tkanki i niewydolności narządowej [52] (tłumaczenie: early inflammation- wczesne zapalenie; thymic injury, T and B cell dysregulation, chronic inflammation- uszkodzenie grasicy, dysregulacja limfocytów T i B, przewlekłe zapalenie; tissue repair and fibrosis- naprawa tkanek i włóknienie)

Faza trzecia jest ostatnią fazą rozwoju przewlekłego GvHD, przebiegającą z nieprawidłową naprawą tkanek, skutkującą aktywacją licznych szlaków zwłóknienia, a tym samym zniszczeniem architektury narządów docelowych

i ich dysfunkcją. W wyniku procesów zapalnych aktywowane są komórki monocytów, komórki szpiku oraz tkankowych makrofagów [53]. Komórki szpiku wydzielają TNF α , IL-6 i IL-1 β , natomiast monocyty i makrofagi produkują TGF β , PDGF oraz metaloproteinazy macierzy niezbędne w przebudowie ECM [41]. Zaburzenia regulacji ograniczającej fibrogenezę i bliznowacenie, wynikają z działania autoprzeciwciał limfocytów B oraz rekrutacji dodatkowych subpopulacji limfocytów Th2 i Th17, wydzielających profibrotyczne IL-13 i IL-17 [25,42]. Cytokiny wydzielane przez wyżej wymienione populacje limfocytów warunkują proliferację i różnicowanie się fibroblastów do miofibroblastów, syntetyzujących składniki macierzy międzykomórkowej. Szczególnie TGF β sprzyja nadmiernej syntezie kolagenu i włóknieniu tkanek. Wszystkie te zmiany prowadzą do włóknienia i zniszczenia struktury wielu narządów co skutkuje utratą funkcji ich mięszu i niewydolnością [41,53].

4. POTENCJALNE BIOMARKERY CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIW GOSPODARZOWI

Biorąc pod uwagę ryzyko związane przebiegiem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi badacze na całym Świecie starają się znaleźć miarodajne markery, które mogłyby pomóc w identyfikacji chorych, u których ryzyko wystąpienia GVHD jest największe i wdrożyć u nich wzmożoną profilaktykę. Znalezienie markerów jest również istotną kwestią w kontekście zapewnienia pacjentom poddawanych transplantacji komórek hematopoetycznych wzmożonego monitorowania, a także pożądanego we współczesnej medycynie zindywidualizowanego podejścia do chorego. Obecnie istniejące systemy stratyfikacji ryzyka u chorych poddawanych przeszczepom są niewystarczające, stąd konieczne jest poszukiwania nowych rozwiązań pozwalających na podwyższenie jakości metod zapobiegania i wczesnego wykrywania symptomów choroby przeszczep przeciw gospodarzowi [54].

Jednymi z pierwszych markerów wskazywanych w rozróżnianiu pacjentów z ostrą postacią GvHD i bez tej choroby jest panel 4 biomarkerów: receptora alfa interleukiny 2, receptora czynnika martwicy nowotworu 1, interleukiny 8 i czynnika wzrostu hepatocytów. Paczesny i in. wskazali ponadto, że poziom panelu wymienionych biomarkerów w osoczu może wskazywać na poziom przeżycia pacjentów niezależnie od stopnia ciężkości i przebiegu GvHD [55]. Ci sami badacze wskazali również na istotną rolę elefyny jako nowego biomarkera postaci skórnej GvHD. Poziom elefyny w osoczu w pacjentów w GvHD znacząco korelował z natężeniem objawów w przebiegu

skórnego GvHD, a także był związany z wyższym ryzykiem zgonu (współczynnik ryzyka, 1,78) [56]. Inne badania wskazują na podobny profil, złożony z 6 biomarkerów (receptora alfa interleukiny 2, receptora czynnika martwicy nowotworu-1; czynnika wzrostu hepatocytów; interleukiny 8; elafiny, oraz regenerującego pochodzącego z wysepek 3- α markera specyficznego dla przewodu żołądkowo-jelitowego) w ocenie przeżycia pacjentów z GvHD i stopnia reakcji na leczenie wśród pacjentów. W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu wykazano, że zarówno w pierwszym, jak i w 14 i 28 dniu od rozpoczęcia leczenia panel tych biomarkerów skutecznie wskazywał na brak odpowiedzi po 28 dniu od rozpoczęcia terapii i śmiertelność w 180 dniu [57]. Jednakże, najnowsze badania sugerują, że elafina, jako istotne białko ulegające skórnej nadekspresji w stanach zapalnych nie jest miarodajnym wskaźnikiem 6-cio miesięcznej śmiertelności, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ostrą postacią GvHD. Wiąże się to z faktem, że główną przyczyną zgonu w przebiegu GvHD jest żołądkowo-jelitowa postać GvHD. Markery związane z tą postacią choroby: regenerujący 3 α pochodzący z wysepek (REG3 α) i supresor powstawania nowotworów 2 (ST2) są markerami, które miarodajnie wskazują na ryzyko zgonu, ogólne przeżycie i odpowiedź na leczenie [58]. Supresor powstawania nowotworów jest jednym z najistotniejszych czynników pozwalających na stratyfikację ryzyka u pacjentów z GvHD w kontekście ryzyka oporności na leczenie i śmiertelności, przy pomiarach jego stężenia na początku terapii i w pierwszym miesiącu od jej rozpoczęcia. Niskie wartości ST2 wiążą się ze znacząco mniejszą śmiertelnością niezależnie od stopnia zaawansowania choroby [59]. Również badania przeprowadzone przez Hartwell i in. wykazały, że model stratyfikacji ryzyka oparty jedynie na dwóch biomarkerach: REG3 α i ST2 miarodajnie przewiduje śmiertelność w przebiegu GvHD, pomimo dodatkowej analizy TNFR1 i IL-2R α [60].

Wiele badań klinicznych prowadzono w celu odnalezienia wiarygodnych markerów przewlekłej postaci GvHD. Jednakże, są one mniej liczne niż badania nad biomarkerami ostrej postaci GvHD ze względu na różnorodność objawów, przebiegu, nasilenie przewlekłej postaci GvHD, a także mniejszą ilość pacjentów rekrutowanych do badań. Specjaliści zebrani na konsorcjum na temat potencjalnych biomarkerów przewlekłej GvHD w Marsylii w 2017 r. wyróżnili 7 potencjalnych biomarkerów (CXCL9, ST2, metaloproteinazę macierzy-3, osteopontynę, CXCL10, CXCL11 i CD163), które mogą okazać się użyteczne w praktyce klinicznej leczenia pacjentów z przewlekłą GvHD [61].

Należy jednak wspomnieć, że pomimo dużych nadziei wiązanych z różnymi rodzajami biomarkerów potencjalnie użytecznych do oceny stopnia ciężkości, ryzyka oporności na leczenie i śmiertelności uzyskiwane wyniki badań charakteryzują się znaczącą niespójnością. Wynika ona z dużej heterogeniczności badanych chorych, stosowanych protokołów leczenia i przeprowadzania badań klinicznych. Wyselekcjonowanie biomarkerów, które w rzetelny i powtarzalny sposób wskazywać będą na ryzyko związane z wystąpieniem GvHD wymaga stworzenia ustandaryzowanego protokołu badań, które przeprowadzane wielośrodkowo pozwolą na wyciągnięcie rzetelnych wniosków na temat znaczenia danych biomarkerów w kontekście GvHD [62].

5. PROFILAKTYKA CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWIW GOSPODARZOWI

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, zarówno w postaci ostrej jak i przewlekłej, należy do głównych nienawrotowych powikłań przeszczepu allogenicznego [63]. Mimo znacznych postępów w opiece podtrzymującej na przestrzeni ostatnich kilku dekad nadal stanowi ona istotne wyzwanie medyczne, stąd dalsze badania dotyczące profilaktyki GvHD pozostają kluczowe dla powodzenia przeszczepu allogenicznego. Do nie dawana ze względu na niewielką liczbę wyników dobrze zaprojektowanych badań klinicznych na dużą skalę występowała znaczna zmienność w zapobieganiu i leczeniu GvHD, jednak sytuacja ta ulega stopniowo zmianie ze względu na wdrażanie uogólnionych wytycznych opartych na konsensusie uznanych towarzystw zrzeszających ekspertów w dziedzinie hematologii, czego przykładem mogą być zalecenia wystosowane przez panel *Transplant Complications Working Party (TCWP)* [64].

Za optymistyczny można uznać fakt, iż profilaktyka GvHD na przestrzeni lat ulega znacznej poprawie. W latach 2006 – 2012 zapadalność na wspomniany zespół był o 20% niższy względem lat 1999 – 2001 i o 10% niższy niż w latach 2002 – 2005 [65]. Poprawa ta stanowi rezultat wdrażania nowych technik profilaktycznych oraz modyfikacji dotychczas znanych w oparciu o dowody naukowe.

5.1. Aktualne standardy profilaktyki GvHD

Kluczowa rola w rozwoju GvHD przypada efektorowym limfocytom T, stąd strategie profilaktyczne skupiają się przede wszystkim na supresji

wspomnianych komórek u biorcy. Najczęściej stosowaną, podstawową metodą profilaktyki GvHD jest zastosowanie połączenia inhibitora kalcyneuryny (takrolimus - Tac, cyklosporyna - CyA) z antymetabolitem (metotreksat - MTX, mykofenolan mofetylu -MMF) [66].

Inhibitory kalcyneuryny (*ang. calcineurin inhibitors*, CNIs) stanowią grupę leków hamujących proliferację i aktywację limfocytów T poprzez wpływ na kalcyneurynę, będącą komórkowym kompleksem fosfataz biorącym udział w transdukcji sygnał zależnej od wapnia [67]. Panel TCWP na podstawie dowodów naukowych wysokiego poziomu zalecił stosowanie metotreksatu w skojarzeniu z inhibitorem kalcyneuryny u pacjentów poddawanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu przed przeszczepem allogenicznym [64]. Schemat zawierający MMF, zgodnie z powszechną praktyką, zalecany jest u pacjentów poddanych kondycjonowaniu niemieloablacyjnemu i kondycjonowaniu ze zredukowaną dawką. Wykazano znaczącą przewagę połączenia Tac/MTX względem CyA/MTX w prewencji ostrego i przewlekłego GvHD, chociaż nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (*ang. overall survival*, OS) [68]. W jednym z randomizowanych badań klinicznych wykazano, że schemat Tac/MTX był bardziej skuteczny w zapobieganiu ciężkiej formy ostrego GvHD, szczególnie w przypadku przeszczepów od niespokrewnionego dawcy [69]. Docelowe stężenia CNI stanowią kontrowersyjny obszar dyskusji, TCWP zaleca utrzymywanie wartości stężenia cyklosporyny w surowicy na poziomie 200 – 300 µg/L w ciągu pierwszych 4 tygodni po przeszczepie. Następne docelowe stężenia powinny być dobierane indywidualnie, przy zachowaniu równowagi pomiędzy ryzykiem związanym z GvHD a nawrotem choroby podstawowej. Czas profilaktyki opartej na CNIs zgodnie z zaleceniami TCPW powinien wynosić 6 miesięcy od przeszczepu, z ograniczeniem dawki od 3 miesiąca, jeśli nie występują objawy GvHD.

5.2. Deplecja limfocytów T (*ang. T cell depletion - TCD*)

Usunięcie limfocytów T dawcy lub ich określonej subpopulacji stanowi alternatywne podejście w zapobieganiu GvHD. Zabieg ten można wykonać zarówno *ex vivo* przed infuzją poprzez manipulowanie przeszczepem jak i *in vivo* przy użyciu przeciwciał przed i/lub po infuzji. TCD zapobiega aktywacji i migracji limfocytów T przez co hamuje rozwój ostrej postaci GvHD na etapie drugiej fazy tego procesu.

5.2.1. TCD *ex vivo*

TCD *ex vivo* może być osiągnięta przy wykorzystaniu wielu różnych metod do których można zaliczyć: selekcję CD34+, usunięcie naiwnych limfocytów T oraz deplecję $\alpha\beta$ limfocytów T i B.

Szereg badań obejmowało zastosowanie przeszczepów poddanych selekcji CD34+ z kondycjonowaniem mieloablacyjnym i prewencją w postaci surowicy antylimfocytarnej. Częstość występowania ostrej postaci GvHD 2-4 stopnia wahała się od 8 do 20%, natomiast postaci przewlekłej wynosiła pomiędzy 4 – 15%. Częstość nawrotów po przeszczepie komórek macierzystych wyselekcjonowanych CD34+ nie była wyższa w porównaniu z przeszczepem niezmodyfikowanym. Najczęstszą przyczynę zgonów stanowiły infekcje, będące konsekwencją opóźnionej regeneracji [70-72].

W badaniach na modelach zwierzęcych naiwne limfocyty T (TN) indukowały GvHD o cięższym przebiegu w porównaniu z komórkami T pamięci (TM). Wysłunięto hipotezę zakładającą, że usunięcie TN przy zachowaniu TM zmniejszy częstotliwość GvHD bez upośledzenia działania przeszczepu. Przeprowadzone z tym założeniem przeszczepy zawierały $\leq 7.5 \times 10^4$ TN/kg, pacjenci poddawani byli kondycjonowaniu mieloablacyjnemu oraz profilaktyce z zastosowaniem TAC. Częstość ostrego GvHD nie została istotnie zmniejszona, jednak częstość przewlekłej postaci wynosiła tylko 9%. Nie stwierdzono odrzucenia przeszczepu a ciężkie zakażenia były rzadkie [73].

Skuteczność przeszczepu haploidentycznego zubożonego o limfocyty $\alpha\beta$ T i B (*ang. $\alpha\beta$ T/B-cell depleted haplo*, HSCT) oceniono w kohorcie 80 dzieci z ostrą białaczką. Pacjenci otrzymali kondycjonowanie mieloablacyjne, ATG oraz rytuksymab. Nie podawano profilaktyki GvHD po przeszczepie. Częstość występowania ostrego GvHD stopnia 1-2 wynosiła 30% przy czym zmiany obejmowały tylko skórę, nie zgłaszano zajęcia przewodu pokarmowego lub wątroby. Częstość przewlekłej postaci GvHD wynosiła 5%, a żadne z dzieci nie rozwinęło zmian rozległych. 5-letnie OS oraz przeżycie wolne od choroby (*ang. disease-free survival*, DFS) wynosiły odpowiednio 72% i 71% [74].

Istnieje konieczność uzyskania danych pochodzących z badań prospektywnych z randomizacją, by techniki opisane TCD *ex vivo* mogły stać się standardem postępowania profilaktycznego GvHD.

5.2.2. TCD in vivo

Globulina antytymocytarna (*ang. anti-thymocyte globulin*, ATG) składa się z poliklonalnych przeciwciał pochodzących od królików lub koni immunizowanych ludzkimi tymocytami lub liniami limfocytów T. ATG powoduje zmniejszenie liczby limfocytów T we krwi i obwodowych tkankach limfatycznych poprzez lizę zależną od aktywacji układu dopełniacza oraz indukcji apoptozy. Dodatkowo ATG indukuje apoptozę limfocytów B, zakłóca dojrzewanie i migrację komórek dendrytycznych a także indukuje komórki T-reg [75].

Zalecenia sugerują, że ATG powinna być stosowana w profilaktyce GvHD u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych od dopasowanego niespokrewnionego dawcy, w tym przy wysokim ryzyku GvHD. Rekomendacje TCWP wspierające szersze zastosowanie ATG opierają się na dowodach wysokiego poziomu, które wskazują na istotne zmniejszenie występowania przewlekłej postaci GvHD przy jej zastosowaniu [76-79].

Stosowanie cyklofosfamidu po przeszczepie (*ang. post-transplant cyclophosphamide*, PTCy) było jednym z najbardziej rewolucyjnych podejść w profilaktyce GvHD [63,80]. Model przedkliniczny zakładał iż podanie cyklofosfamidu w dniach 2 – 4 po przeszczepie może indukować apoptozę aktywowanych limfocytów T bez wpływu na żywotność spoczynkowych limfocytów T. Wykazano, że stosowanie PTCy wiązało się z niższym ryzykiem ostrej i przewlekłej GvHD oraz lepszym GRFS (*ang. graft-versus-host disease-free relapse-free survival*, GRFS) bez znacznego wpływu na DFS lub OS [80].

Układ ubikwityna-proteasom (*ang. ubiquitin-proteasome system*, UPS) degraduje nieprawidłowe pofałdowane białka oznaczone ubikwityną. Bierze także udział w aktywacji wielu czynników będących regulatorami cyklu komórkowego, proliferacji oraz apoptozy [81]. Niektóre z substratów dla proteasomów, zwłaszcza NF- κ B są kluczowe dla żywotności i proliferacji aktywowanych limfocytów T, w przeciwieństwie do spoczynkowych form limfocytów T. Zatem podanie inhibitorów proteasomów po przeszczepieniu utrudniałoby funkcję alloreaktywnych limfocytów T zmniejszając ryzyko GvHD. W badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem TAC, MTX oraz krótkich cykli bortezomibu (Bz) obejmujących grupę 45 pacjentów częstość występowania ostrego GvHD w 180 dniu wynosiła 22%, a formy przewlekłej 29% [82]. Chociaż profilaktyka GvHD oparta na inhibitorach proteasomów wydaje się być atrakcyjną strategią, jej skuteczność w zakresie zmniejszania częstości GvHD oraz poprawy GRFS jest ograniczona [80].

Sirolimus (rapamycyna) to makrolid będący inhibitorem kinazy mTOR, który hamują efektorowe limfocyty T jednocześnie oszczędzając limfocyty Treg. W dużym randomizowanym badaniu porównano sirolimus w skojarzeniu z takrolimusem ze standardowym schematem Tac/MTX. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stopniach 2-4 ostrego i przewlekłego GvHD, jednak sirolimus/Tac wykazywał lepsze wyniki w prewencji ostrego GvHD 3-4 stopnia. NRM oraz OS były na podobnym poziomie w obu schematach profilaktyki [83]. Stwierdzono, że sirolimus może być szczególnie przydatny w przypadku, gdy problem stanowi nefrotoksyczność stosowanych leków – jest stosowany z PTCy u pacjentów z graniczną czynnością nerek i osiąga wskaźniki GvHD porównywalne do schematów opartych na PTCy z CNI [84].

5.3. Wybrane nowatorskie strategie profilaktyczne GVHD

Zablokowanie kostymulacji limfocytów T, a co za tym idzie ich aktywacji, hamowanie przenikania limfocytów do tkanki, wpływanie na cytokiny zapalne oraz modyfikacja różnicowania to kilka z nowych strategii zapobiegania GvHD, które osiągają zachęcające wyniki w badaniach klinicznych. Wszystkie z nich koncentrują się na zaburzeniu mechanizmów 2 i 3 fazy GvHD [80].

Abatacept to humanizowane białko fuzyjne zawierające zewnątrzkomórkową domenę CTLA4 i immunoglobulinę IgG1, które działa poprzez blokowanie kostymulującej interakcji CD28-CD80/86 powodując zahamowanie proliferacji limfocytów T. Badanie I fazy wykazało możliwość dodania abataceptu do schematu CyA/MTX u pacjentów poddawanych allo-HSCT z powodu nowotworów hematologicznych wysokiego ryzyka [85].

Wedolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko integrynie $\alpha4\beta7$ hamujące jej adhezję do adresyny błony śluzowej cząsteczki MAdCAM-1. Zablokowanie wymienionej interakcji zaburzające zasiedlenie przez limfocyty T tkanki limfatycznej związanej z jelitami może zapobiegać ostrej postaci GvHD [86]. W badaniu I fazy uczestniczyło 24 pacjentów, w 100 dniu od przeszczepu częstość ostrego GvHD stopnia 2-4 wynosiła 19%, OS i NRM wynosiły odpowiednio 84,71% i 5,6%. W grupie badanej nie stwierdzono zgonów, a lek nie miał wpływu na częstość infekcji i nawrotów choroby [87].

Marawirok to antagonistą receptora CCR5 dla chemokin przeznaczony m.in. do leczenia chorych zakażonych wirusem HIV-1. Receptor CCR5 bierze udział w rekrutacji limfocytów do tkanek docelowych, głównie wątroby

i jelit. W badaniu fazy I/II dodawano marawirok od dnia -2 do 30 do standardowego schematu TAC, MTX, co skutkowało niską częstością występowania ostrego GvHD stopnia 3-4 na poziomie 5,9% w 180 dniu po przeszczepieniu oraz 23,6% częstością postaci przewlekłej po roku. Lek nie wpływał na regenerację odporności, częstość infekcji oraz nawrotów [88].

Cytokiny prozapalne do których należą m.in. IL-1, IL-6, TNF i INF-gamma zostały uznane za mediatory GvHD. Ostatnie badania skupiły się na hamowaniu IL-6, ponieważ została ona uznana za główną wykrywalną, rozregulowaną cytokiną po allo-HSCT [89]. Dwa badania fazy I/II badały dodatek tocilizumabu, przeciwciała przeciwko receptorowi IL-6, do standardowego schematu profilaktyki (CNI, MTX) u pacjentów poddawanych MAC lub RIC. Częstość występowania ostrej postaci GvHD stopnia 2 – 4 w każdym z badań wynosiła 12 i 14%, a częstość postaci 3 – 4 stopnia 4% i 3%. W obu badaniach tocilizumab nie miał wpływu na częstość występowania postaci przewlekłej [90,91].

6. LECZENIE CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIW GOSPODARZOWI

W świetle najnowszych badań i rekomendacji sugerowaną metodą leczenia przewlekłej postaci GVHD jest podawanie 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę prednizonu (lub jego ekwiwalentu) na początku leczenia umiarkowanej do ciężkiej cGVHD. W przypadku zmian o charakterze skórnej GvHD sugeruje się stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów.⁹² Terapia sterydami jest zatem pierwszą linią terapeutycznego postępowania w GvHD. Jednakże sugeruje się, że nawet 50% pacjentów jest oporna na tego typu leczenie i charakteryzują się oni znacznie gorszym rokowaniem i niższym wskaźnikiem przeżycia [93].

Pomimo licznych starań dostosowania dawki i sposobu podawania glikokortykosteroidów, które są wciąż pierwszą linią leczenia chorych z GvHD, część pacjentów jest oporna na tego typu leczenie i nie reaguje poprawą stanu klinicznego. Prowadzone były liczne badania nad potencjalnymi opcjami leczenia II rzutu u pacjentów niereagujących na leczenie glikokortykosteroidami. Ostatnie badania wskazują na znaczącą rolę podawania ruksolitynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w terapii przewlekłej postaci GvHD. Lek ten jest inhibitorem kinazy janusowej (JAK1-JAK2). W 24 tygodniu od rozpoczęcia terapii pacjenci otrzymujący ruksolitynib charakteryzowali się wyższą całkowitą odpowiedzią na leczenie w porównaniu z grupą kontrolną (49,7%

vs. 25,6%, $p < 0,001$), a także wyższą medianą czasu przeżycia bez powikłań (>18,6 miesiąca vs. 5,7 miesiąca, $p < 0,001$). Jednakże, terapia ta ponosiła ryzyko działań niepożądanych takich jak małopłytkowość i niedokrwistość [94]. 22 września 2021 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła leczenie ruksolitynibem jako opcję leczenia przewlekłej GvHD po niepowodzeniu jednej lub dwóch opcji terapeutycznych u chorych powyżej 12 roku życia. Liczne próby kliniczne wykazały, że korzyści ze stosowania leku znacząco przekraczają możliwe ryzyko działań niepożądanych [95]. Wcześniej, 24 maja 2019 r. FDA zaakceptowała ruksolitynib do leczenia ostrej GvHD nieodpowiadającej na leczenie sterydami. Liczne badania kliniczne prowadzone w celu zbadania skuteczności leku w ostrej GvHD wykazały, że oprócz małopłytkowości i anemii możliwymi działaniami niepożądanymi mogą być również: neutropenia, infekcje, obrzęki, krwawienia i podwyższona aktywność aminotransferaz. Jednakże, lek ten jako jedyny zaakceptowany lek w terapii ostrej GvHD poprawia stan kliniczny 60% leczonych pacjentów opornych na terapię glikokortykosteroidami [96]. W przypadku przewlekłej GvHD odpornej na leczenie systemowe opcje terapeutyczne zaakceptowane przez FDA obejmują oprócz ruksolityniubu: ibrutynib oraz belumosudil. Pierwszy z nich, inhibitor BTK jest pierwotnie stosowany w nowotworach złośliwych komórek B. Belumosudil jest podawanym doustnie selektywnym inhibitorem ROCK2. Ich użyteczność w leczeniu GvHD jest wciąż poddawana ocenie, ponieważ próby kliniczne dotyczące ich wykorzystania w przewlekłej GvHD charakteryzowały się niską liczebnością grup badawczych a także brakiem analizy porównawczej poszczególnych leków. Jednakże, w sytuacji konieczności znalezienia opcji zastępczych dla terapii steroidami wprowadzenie tych substancji do schematów leczenia jest sukcesem współczesnej medycyny i szansą dla pacjentów cierpiących na przewlekłą GvHD [93].

Nową, potencjalną metodą leczenia i profilaktyki GvHD może stać się użycie mezenchymalnych komórek macierzystych (ang. *mesenchymal stem cells*, MSCs). Komórki te od wielu lat są szczegółowo badane i testowane pod kątem wykorzystania w wielu dziedzinach medycyny. Szczególną uwagę zwracają właściwości immunomodulujące, przeciwzapalne, przeciwstarzeniowe MSCs. Dodatkowo, mogą stać się oną nową opcją terapeutyczną w medycynie regeneracyjnej i leczeniu przewlekłych, trudno gojących się ran [97]. Badania nad wykorzystaniem MSCs w terapii GvHD prowadzone były najpierw na modelu mysim, a następnie w postaci prób klinicznych na modelu ludzkim. Opublikowane dotąd badania wskazują na obiecującą rolę MSCs

w terapii GvHD. Niestety, część z badaczy prowadzących próby kliniczne nad wykorzystaniem MSCs w GvHD nie opublikowało wyników swoich badań, co stawowi lukę w pełnym zrozumieniu skuteczności i działania tych komórek. Jednakże, sugeruje się, że taki rodzaj terapii może być szczególnie skuteczny u młodszych pacjentów, z zajęciem skóry, bez zajęcia wątroby, charakteryzujących się niskimi stężeniami biomarkerów: TNFRI, IL-2Ra, elafiny, CK18 i ST2 [98]. W latach 2014-2019 w Chinach przeprowadzono wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy 3 nad skutecznością terapii MSCs w połączeniu z bazyliksymabem i inhibitorem kalcyneuryny w leczeniu ostrej postaci GvHD odpornej na leczenie steroidami. Wykazano, że pacjenci poddawani takiej terapii w porównaniu z grupą kontrolną charakteryzują się znacznie większą całkowitą odpowiedzią na leczenie w dniu 28 i 56 od rozpoczęcia terapii, a także okresem wolnym od nawrotu. Ponadto, działaniami niepożądanymi obserwowanymi w dniu 180 były infekcje i toksyczność hematologiczna, których częstość występowania była większa w grupie kontrolnej [99]. Nową opcją terapeutyczną w leczeniu ostrej postaci GvHD może stać się w przyszłości metoda przeszczepu mikrobioty kałowej (ang. *fecal microbiota transplantation*, FMT). Brak jest randomizowanych badań klinicznych, w których wykorzystano tę metodę, jednakże dotychczasowe badania budzą ogromne nadzieje nad wykorzystaniem FMT w tym celu. Sugeruje się, że FMT może zostać opcją terapeutyczną nie tylko w przypadku leczenia II rzutu GvHD, lecz także jako I rzut. Nadzieje te poparte są faktem przywracania flory jelitowej organizmu przez FMT, co jest kluczowe w kontekście immunomodulacyjnej roli mikrobioty jelitowej w patogenezie GvHD. Jej spadek związany jest z zaostrzeniem przebiegu GvHD i gorszym rokowaniem [100]. Innym potencjalnym podejściem do leczenia GvHD może być wykorzystanie hamującego działania belumosudyłu na szlak sygnałowy związany z kinazą białkową 2 zawierającą cewki typu coiled-coil-2 (ROCK2), który związany jest z regulacją proporcji limfocytów Th17 i limfocytów T regulatorowych. Próba kliniczna fazy IIa przeprowadzona w celu oceny skuteczności belumosudyłu w leczeniu przewlekłej GvHD pozwoliła na stwierdzenie, że środek ten w sposób skuteczny zmniejsza objawy przewlekłej postaci GvHD, pozwalając na zmniejszenie intensywności leczenia steroidami i toksyczności leczenia. 78% pacjentów z 58 włączonych do badania cierpiało na ciężką postać GvHD, a 73% charakteryzowało się opornością na 3 wcześniejsze linie terapii. Najwyższy całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie uzyskano dla belumosudyłu podawanego w dawce 200mg dwa razy na dobę. Co ważne,

taka forma leczenia nie spowodowała znaczących działań niepożądanych ani zwiększonego ryzyka infekcji [101].

Badania nad wykorzystaniem MSCs, a także innych, nowych opcji leczniczych w terapii zarówno ostrej, jak i przewlekłej postaci GvHD wciąż trwają. Ich wyniki będą kluczowe dla ustandaryzowania dotychczasowych metod terapeutycznych i zwiększenia ich skuteczności. Priorytetem w zakresie badań nad leczeniem GvHD są opcje terapeutyczne II rzutu, pozwalające na skuteczne leczenie chorych niereagujących na steroidy, których liczba rośnie wraz ze wzrostem ogólnej liczby przeprowadzanych transplantacji komórek krwiotwórczych [102].

7. PODSUMOWANIE

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi jest jednostką, która wciąż ogranicza sukces przeprowadzonych transplantacji. Charakteryzuje się ona złożonym mechanizmem patofizjologicznym, co implikuje trudności w dobraniu odpowiednich metod leczenia i profilaktyki. Przyszłe badania powinny skupić się na szerszym poznaniu mechanizmów immunologicznych powodujących pojawienie się objawów GvHD, które mogą stać się celem nowych terapii. Najnowsze metody terapeutyczne stosowanie do łagodzenia objawów zarówno ostrej, jak i przewlekłej GvHD są w fazie badań klinicznych i wykazują zadowalającą skuteczność. Jednakże, celem badań farmakologicznych powinno być szukanie nowych rozwiązań w terapii GvHD u pacjentów opornych na stosowane powszechnie leki steroidowe, a także zminimalizowanie działań niepożądanych stosowanych dotąd metod leczenia. Ponadto, zwrócenie szczególnej uwagi na udoskonalanie metod profilaktyki GvHD może sprawić, że odsetek chorych zmagających się z GvHD jako powikłania przeszczepu allo-HCT i innych transplantacji znacząco spadnie.

REFERENCJE

- [1] Choi SW, Levine JE, Ferrara JLM. Pathogenesis and Management of Graft-versus-Host Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(1):75-101. doi:10.1016/j.iac.2009.10.001
- [2] Peñas PF, Zaman S. Many faces of graft- versus -host disease. *Australasian Journal of Dermatology.* 2010;51(1):1-10. doi:10.1111/j.1440-0960.2009.00577.x

- [3] Dwyre DM, Holland P v. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang*. 2008;95(2):85-93. doi:10.1111/j.1423-0410.2008.01073.x
- [4] Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. *Turkish Journal of Hematology*. 2020;37(1). doi:10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0157
- [5] Martinez-Cibrian N, Zeiser R, Perez-Simon JA. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. *Blood Rev*. 2021; 48:100792. doi:10.1016/j.blre.2020.100792
- [6] Kornik RI, Rustagi AS. Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(3):475-492. doi:10.1016/j.ogc.2017.05.007
- [7] Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2167-2179. doi:10.1056/NEJMra1609337
- [8] Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(4):215-233. doi:10.1053/bbmt.2003.50026
- [9] Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res*. 2017;37(4):1547-1555. doi:10.21873/anticanres.11483
- [10] Tang FF, Cheng YF, Xu LP, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Chronic Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients with Hematologic Malignancies after T Cell-Replete Myeloablative Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Antithymocyte Globulin/Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(9):1655-1662. doi:10.1016/j.bbmt.2020.05.021
- [11] Kerby EH, Li Y, Getz KD, et al. Nutritional risk factors predict severe acute graft-versus-host disease and early mortality in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(2):e26853. doi:10.1002/pbc.26853

- [12] Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):33-50. doi:10.1007/s40257-017-0306-9
- [13] Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(7):545-557. doi:10.1016/j.jtct.2021.03.033
- [14] Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):515.e1-515.e18. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.960
- [15] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2005;11(12):945-956. doi:10.1016/j.bbmt.2005.09.004
- [16] Espana EM, Shah S, Santhiago MR, Singh AD. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2013;251(5):1257-1266. doi:10.1007/s00417-013-2301-z
- [17] Filipovich AH. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008;21(2):251-257. doi:10.1016/j.beha.2008.02.008
- [18] Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer.* 2004;101(9):1936-1946. doi:10.1002/cncr.20613
- [19] Kim GY, Schmelkin LA, Davis MDP, et al. Dermatologic manifestations of solid organ transplantation-associated graft-versus-host disease: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1097-1101.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.12.050

- [20] Nomura K, Iizuka T, Kaji D, et al. Clinicopathological features of patients with acute graft-versus-host disease of the upper digestive tract. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(11):1867-1872. doi:10.1111/jgh.12651
- [21] Washington K, Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2009;40(7):909-917. doi:10.1016/j.humphath.2009.04.001
- [22] Grauer O, Wolff D, Bertz H, et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain.* 2010;133(10):2852-2865. doi:10.1093/brain/awq245
- [23] Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 2006;20(1):15-27. doi:10.1016/j.blre.2005.01.007
- [24] Mawardi H, Hashmi SK, Elad S, Aljurf M, Treister N. Chronic graft-versus-host disease: Current management paradigm and future perspectives. *Oral Dis.* 2019;25(4):931-948. doi:10.1111/odi.12936
- [25] Kuba A, Raida L. Graft versus Host Disease: From Basic Pathogenic Principles to DNA Damage Response and Cellular Senescence. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1-13. doi:10.1155/2018/9451950
- [26] Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin.* 2019;37(4):569-582. doi:10.1016/j.det.2019.05.014
- [27] Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):515.e1-515.e18. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.960
- [28] Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang X nong, Dickinson AM, Holler E. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Front Immunol.* 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.00079
- [29] Thiagarajan S, Neurath MF, Hildner K. Resolution of acute intestinal graft-versus-host disease. *Semin Immunopathol.* 2019;41(6):655-664. doi:10.1007/s00281-019-00769-w

- [30] Martinez-Cibrian N, Zeiser R, Perez-Simon JA. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. *Blood Rev.* 2021;48:100792. doi:10.1016/j.blre.2020.100792
- [31] Ferrara JLM, Reddy P. Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease. *Semin Hematol.* 2006;43(1):3-10. doi:10.1053/j.seminhematol.2005.09.001
- [32] Ferrara JLM, Chaudhry MS. GVHD: biology matters. *Blood Adv.* 2018;2(22):3411-3417. doi:10.1182/bloodadvances.2018020214
- [33] Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2019;187(5):563-572. doi:10.1111/bjh.16190
- [34] Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res.* 2017;37(4):1547-1555. doi:10.21873/anticancer.11483
- [35] Washington K, Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Hum Pathol.* 2009;40(7):909-917. doi:10.1016/j.humpath.2009.04.001
- [36] Shao L, Pan S, Zhang Q ping, et al. An Essential Role of Innate Lymphoid Cells in the Pathophysiology of Graft-vs.-Host Disease. *Front Immunol.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.01233
- [37] Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood.* 2014;124(3):363-373. doi:10.1182/blood-2014-01-514786
- [38] Castor MGM, Pinho V, Teixeira MM. The Role of Chemokines in Mediating Graft Versus Host Disease: Opportunities for Novel Therapeutics. *Front Pharmacol.* 2012;3. doi:10.3389/fphar.2012.00023
- [39] Zeiser R, Socié G, Blazar BR. Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: from intestinal microbiota alterations to donor T cell activation. *Br J Haematol.* 2016;175(2):191-207. doi:10.1111/bjh.14295
- [40] Magenau J, Runaas L, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2016;173(2):190-205. doi:10.1111/bjh.13959

- [41] Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(2):211-234. doi:10.1016/j.bbmt.2016.09.023
- [42] Baumrin E, Loren AW, Falk SJ, Mays JW, Cowen EW. Chronic graft-versus-host disease. Part I: Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol*. Published online December 2022. doi:10.1016/j.jaad.2022.12.024
- [43] She K, Gilman AL, Aslanian S, et al. Altered Toll-Like Receptor 9 Responses in Circulating B Cells at the Onset of Extensive Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(4):386-397. doi:10.1016/j.bbmt.2006.12.441
- [44] Choi J, Ziga ED, Ritchey J, et al. IFN γ R signaling mediates alloreactive T-cell trafficking and GVHD. *Blood*. 2012;120(19):4093-4103. doi:10.1182/blood-2012-01-403196
- [45] Sakoda Y, Hashimoto D, Asakura S, et al. Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2007;109(4):1756-1764. doi:10.1182/blood-2006-08-042853
- [46] Pan B, Zhang F, Lu Z, et al. Donor T-cell-derived interleukin-22 promotes thymus regeneration and alleviates chronic graft-versus-host disease in murine allogeneic hematopoietic cell transplant. *Int Immunopharmacol*. 2019;67:194-201. doi:10.1016/j.intimp.2018.12.023
- [47] Kansu E. The Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Int J Hematol*. 2004;79(3):209-215. doi:10.1532/IJH97.04015
- [48] McManigle W, Youssef A, Sarantopoulos S. B cells in chronic graft-versus-host disease. *Hum Immunol*. 2019;80(6):393-399. doi:10.1016/j.humimm.2019.03.003
- [49] Kapur R, Ebeling S, Hagenbeek A. B-cell involvement in chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2008;93(11):1702-1711. doi:10.3324/haematol.13311

- [50] Guo W wen, Su X hua, Wang M yang, Han M zhe, Feng X ming, Jiang E lie. Regulatory T Cells in GVHD Therapy. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.697854
- [51] Jiang H, Fu D, Bidgoli A, Paczesny S. T Cell Subsets in Graft Versus Host Disease and Graft Versus Tumor. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.761448
- [52] Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology.* 2021;2021(1):648-654. doi:10.1182/hematology.2021000301
- [53] Chakraverty R, Teshima T. Graft-versus-host disease: a disorder of tissue regeneration and repair. *Blood.* 2021;138(18):1657-1665. doi:10.1182/blood.2021011867
- [54] Paczesny S, Raiker N, Brooks S, Mumaw C. PROGRESS IN HEMATOLOGY New clinical and basic aspects of graft-versus-host disease Graft-versus-host disease biomarkers: omics and personalized medicine. doi:10.1007/s12185-013-1406-9
- [55] Paczesny S, Krijanovski OI, Braun TM, et al. A biomarker panel for acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2009;113(2):273-278. doi:10.1182/BLOOD-2008-07-167098
- [56] Paczesny S, Braun TM, Levine JE, et al. Elafin is a biomarker of graft versus host disease of the skin. *Sci Transl Med.* 2010;2(13):13ra2. doi:10.1126/SCITRANSLMED.3000406
- [57] Levine JE, Logan BR, Wu J, et al. Acute graft-versus-host disease biomarkers measured during therapy can predict treatment outcomes: a Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network study. *Blood.* 2012;119(16):3854-3860. doi:10.1182/BLOOD-2012-01-403063
- [58] Zewde MG, Morales G, Gandhi I, et al. Evaluation of Elafin as a Prognostic Biomarker in Acute Graft-versus-Host Disease: M. G. Zewde et al. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(12):988.e1-988.e7. doi:10.1016/j.jtct.2021.08.021
- [59] Ann Arbor; the Molecular Diagnostics Program. *N Engl J Med.* 2013;369:529-568. doi:10.1056/NEJMoa1213299
- [60] Hartwell MJ, Özbek U, Holler E, et al. Reference information: *JCI Insight.* 2017;2(3). doi:10.1172/jci.insight.89798

- [61] Wolff D, Greinix H, Lee SJ, et al. Biomarkers in chronic graft-versus-host disease - quo vadis? *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(7):832. doi:10.1038/S41409-018-0092-X
- [62] Ali AM, DiPersio JF, Schroeder MA. The Role of Biomarkers in the Diagnosis and Risk Stratification of Acute Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2016;22(9):1552-1564. doi:10.1016/J.BBMT.2016.04.022
- [63] M. Gooptu and J. H. Antin, "GVHD Prophylaxis 2020," *Front. Immunol.*, vol. 12, no. April, pp. 1–13, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.605726.
- [64] O. Penack et al., "Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation," *Lancet Haematol.*, vol. 7, no. 2, pp. e157–e167, 2020, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
- [65] H. J. Khoury et al., "Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era," *Haematologica*, vol. 102, no. 5, pp. 958–966, 2017, doi: 10.3324/haematol.2016.156356.
- [66] R. Zeiser and B. R. Blazar, "Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy," *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 22, pp. 2167–2179, 2017, doi: 10.1056/nejmra1609337.
- [67] D. E. Yilmaz, K. Kirschner, H. Demirci, N. Himmerkus, S. Bachmann, and K. Mutig, "Immunosuppressive calcineurin inhibitor cyclosporine A induces proapoptotic endoplasmic reticulum stress in renal tubular cells," *J. Biol. Chem.*, vol. 298, no. 3, p. 101589, 2022, doi: 10.1016/j.jbc.2022.101589.
- [68] R. A. Nash et al., "Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors," *Blood*, vol. 96, no. 6, pp. 2062–2068, 2000, doi: 10.1182/blood.V96.6.2062.
- [69] J. Perkins et al., "A Randomized Phase II Trial Comparing Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil to Tacrolimus and Methotrexate for Acute Graft-versus-Host Disease Prophylaxis," *Biol. Blood*

- Marrow Transplant., vol. 16, no. 7, pp. 937–947, 2010, doi: 10.1016/j.bbmt.2010.01.010.
- [70] R. Tamari et al., “CD34-Selected Hematopoietic Stem Cell Transplants Conditioned with Myeloablative Regimens and Antithymocyte Globulin for Advanced Myelodysplastic Syndrome: Limited Graft-versus-Host Disease without Increased Relapse,” *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 21, no. 12, pp. 2106–2114, 2015, doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.010.
- [71] J. D. Goldberg et al., “T Cell-Depleted Stem Cell Transplantation for Adults with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Long-Term Survival for Patients in First Complete Remission with a Decreased Risk of Graft-versus-Host Disease,” *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 19, no. 2, pp. 208–213, 2013, doi: 10.1016/j.bbmt.2012.09.003.
- [72] A. A. Jakubowski et al., “T cell-depleted stem-cell transplantation for adults with hematologic malignancies: Sustained engraftment of HLA-matched related donor grafts without the use of antithymocyte globulin,” *Blood*, vol. 110, no. 13, pp. 4552–4559, 2007, doi: 10.1182/blood-2007-06-093880.
- [73] M. Bleakley et al., “Outcomes of acute leukemia patients transplanted with naive T cell-depleted stem cell grafts,” *J. Clin. Invest.*, vol. 125, no. 7, pp. 2677–2689, 2015, doi: 10.1172/JCI81229.
- [74] F. Locatelli et al., “Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after ab T-cell and B-cell depletion,” *Blood*, vol. 130, no. 5, pp. 677–685, 2017, doi: 10.1182/blood-2017-04-779769.
- [75] M. Mohty, “Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond,” *Leukemia*, vol. 21, no. 7, pp. 1387–1394, 2007, doi: 10.1038/sj.leu.2404683.
- [76] J. Finke et al., “Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 9, pp. 855–864, 2009, doi: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.

- [77] J. Finke et al., “Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial,” *Lancet Haematol.*, vol. 4, no. 6, pp. e293–e301, 2017, doi: 10.1016/S2352-3026(17)30081-9.
- [78] I. Walker et al., “Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: A randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 2, pp. 164–173, 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00462-3.
- [79] Y. J. Chang et al., “Antithymocyte globulin for matched sibling donor transplantation in patients with hematologic malignancies: A multicenter, open-label, randomized controlled study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 38, no. 29, pp. 3367–3376, 2020, doi: 10.1200/JCO.20.00150.
- [80] N. Martinez-Cibrian, R. Zeiser, and J. A. Perez-Simon, “Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions,” *Blood Rev.*, vol. 48, no. December 2020, p. 100792, 2021, doi: 10.1016/j.blre.2020.100792.
- [81] T. A. Thibaudeau and D. M. Smith, “A practical review of proteasome pharmacology,” *Pharmacol. Rev.*, vol. 71, no. 2, pp. 170–197, 2019, doi: 10.1124/pr.117.015370.
- [82] J. Koreth et al., “Bortezomib-based graft-versus-host disease prophylaxis in HLA-mismatched unrelated donor transplantation,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 26, pp. 3202–3208, 2012, doi: 10.1200/JCO.2012.42.0984.
- [83] C. Cutler et al., “Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT,” *Blood*, vol. 124, no. 8, pp. 1372–1377, 2014, doi: 10.1182/blood-2014-04-567164.

- [84] S. R. Solomon et al., "Calcineurin inhibitor-free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation," *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 20, no. 11, pp. 1828–1834, 2014, doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.020.
- [85] D. T. Koura et al., "Invivo T cell costimulation blockade with abatacept for acute graft-versus-host disease prevention: A first-in-disease trial," *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 19, no. 11, pp. 1638–1649, 2013, doi: 10.1016/j.bbmt.2013.09.003.
- [86] S. Ueha et al., "Intervention of MAdCAM-1 or fractalkine alleviates graft-versus-host reaction associated intestinal injury while preserving graft-versus-tumor effects," *J. Leukoc. Biol.*, vol. 81, no. 1, pp. 176–185, 2007, doi: 10.1189/jlb.0306231.
- [87] Y. Bin Chen et al., "Vedolizumab for prevention of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation," *Blood Adv.*, vol. 3, no. 23, pp. 4136–4146, 2019, doi: 10.1182/BLOODADVANCES.2019000893.
- [88] R. Reshef et al., "Blockade of Lymphocyte Chemotaxis in Visceral Graft-versus-Host Disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 2, pp. 135–145, 2012, doi: 10.1056/nejmoa1201248.
- [89] X. Chen et al., "Blockade of interleukin-6 signaling augments regulatory T-cell reconstitution and attenuates the severity of graft-versus-host disease," *Blood*, vol. 114, no. 4, pp. 891–900, 2009, doi: 10.1182/blood-2009-01-197178.
- [90] G. A. Kennedy et al., "Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: A phase 1/2 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 13, pp. 1451–1459, 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71017-4.
- [91] W. R. Drobyski et al., "Tocilizumab, tacrolimus and methotrexate for the prevention of acute graft-versus-host disease: Low incidence of lower gastrointestinal tract disease," *Haematologica*, vol. 103, no. 4, pp. 717–727, 2018, doi: 10.3324/haematol.2017.183434.

- [92] Ponce DM, Politikos I, Alousi A, et al. Guidelines for the Prevention and Management of Graft-versus-Host Disease after Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(7):540-544. doi:10.1016/J.JTCT.2021.03.012
- [93] Martini DJ, Chen YB, Defilipp Z. Recent FDA Approvals in the Treatment of Graft-Versus-Host Disease. *Oncologist.* 2022;27:685-693. doi:10.1093/oncolo/oyac076
- [94] Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(3):228-238. doi:10.1056/NEJMOA2033122/SUPPL_FILE/NEJMOA2033122_DATA-SHARING.PDF
- [95] Le RQ, Wang X, Zhang H, et al. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease after Failure of One or Two Lines of Systemic Therapy. *Oncologist.* 2022;27(6):493-500. doi:10.1093/ONCOLO/OYAC042
- [96] Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, et al. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Oncologist.* 2020;25(2):e328. doi:10.1634/THEONCOLOGIST.2019-0627
- [97] Margiana R, Markov A, Zekiy AO, et al. Clinical application of mesenchymal stem cell in regenerative medicine: a narrative review. *Stem Cell Research & Therapy* 2022 13:1. 2022;13(1):1-22. doi:10.1186/S13287-022-03054-0
- [98] Li Y, Hao J, Hu Z, et al. Current status of clinical trials assessing mesenchymal stem cell therapy for graft versus host disease: a systematic review. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):1-22. doi:10.1186/S13287-022-02751-0/TABLES/3
- [99] Zhao K, Lin R, Fan Z, et al. Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):1-13. doi:10.1186/S13045-022-01240-4/FIGURES/6

- [100] Biliński J, Jasiński M, Basak GW. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Biomedicines* 2022, Vol 10, Page 837. 2022;10(4):837. doi:10.3390/BIOMEDICINES10040837
- [101] Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, et al. ROCK2 Inhibition With Belumosudil (KD025) for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(17):1888. doi:10.1200/JCO.20.02754
- [102] Holtzman NG, Pavletic SZ. The clinical landscape of chronic graft-versus-host disease management in 2021. *Br J Haematol*. 2022;196(4):830-848. doi:10.1111/BJH.17835

NIEUKIERUNKOWANA SPEKTROMETRIA MAS, JAKO NOWE PODEJŚCIE DO DIAGNOSTYKI NIEPŁODNOŚCI MĘŻCZYZN

Damian Zieliński, Kamila Tokarczyk, Karolina Sas,
Kinga Dworak, Natalia Trędotą

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

Abstrakt: Niepłodność to powszechny problem, który dotyczy 140 milionów osób na całym świecie. W przypadku par objętych diagnostyką w celu poznania przyczyn niepłodności stwierdza się w 35% problemy leżące po stronie mężczyzn. Wprowadzony podział niepłodności wśród mężczyzn opierający się na trzech zasadniczych kategoriach, czyli przyczyny: przedjądrowe, jądrowe oraz pozajądrowe, ma na celu ułatwienie diagnostyki i skuteczne podjęcie leczenia. Za miano złotego standardu diagnostyki problemów płodności męskiej uważa się badanie nasienia. Jednak nie pozwala ono na jednoznaczne stwierdzenie bezpłodności, dlatego nieukierunkowane podejście proteomiczne może stanowić innowację w diagnostyce m.in. przez swoją możliwość do ujawnienia znaczącej ilości biomarkerów.

Słowa kluczowe: niepłodność, proteomika, spektrometria mas

Abstract: Infertility is a common problem that affects 140 million people worldwide. In the case of couples undergoing diagnostics in order to find out the causes of infertility, 35% of cases are found to be male-related. The introduced division of infertility among men based on three basic categories, i.e. causes: pre-testicular, testicular and extra-testicular, is intended to facilitate diagnosis and effective treatment. Semen analysis is considered the gold standard for diagnosing male fertility problems. However, it does not allow for an unequivocal determination of infertility, which is why an untargeted proteomic approach may be an innovation in the diagnosis of e.g. by its ability to reveal a significant amount of biomarkers.

Keywords: infertility, proteomics, mass spectrometry

1. CZYM JEST NIEPŁODNOŚĆ?

Aberracje chromosomowe związane z genomem człowieka, prowadzą do mutacji lub wariantów polimorficznych. Dodatkowo nakładające się oddziaływanie czynników epigenetycznych odpowiedzialnych za regulację ekspresji konkretnych genów, stanowią podłoże do powodów męskiej bezpłodności [1]. Mianem niepłodności określa się stan, w którym zajście w ciążę jest niemożliwe pomimo co najmniej rocznego współżycia seksualnego w parach heteroseksualnych z częstotliwością około 3-4 stosunków tygodniowo przy braku stosowania środków antykoncepcji [2]. W parach powyżej 35 roku życia ten okres skraca się do 6 miesięcy.

2. SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA

Dane statystyczne wskazują, że od 8 do 21 % par w wieku reprodukcyjnym zmagają się z problemem niepłodności. W skali globu niepłodność dotyczy 140 milionów ludzi [3,4]. Sytuacja w Polsce przedstawiona w raporcie Sekcji Płodności i Niepłodności Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotycząca roku 2012, wykazuje na około 1,2 miliona par niepłodnych [5]. U par objętych specjalistyczną opieką niepłodność związana z czynnikiem męskim wynosiła 35% [6]. Pomimo znacznego rozwoju diagnostyki u 20 % par czynnik etiologiczny niepłodności nie jest znany [7].

3. PODZIAŁ NIEPŁODNOŚCI

W całej grupie mężczyzn mających problem z płodnością jedynie około 3-5% w rzeczywistości to mężczyźni niepełni. Standardowa diagnostyka opiera się na badaniu nasienia pod kątem oceny liczebności plemników i ich morfologii. Azoospermia oznacza całkowity brak plemników, natomiast teratozoospermia to liczba plemników poniżej wartości referencyjnych, których budowa i funkcja jest prawidłowa. Umiarkowanie obniżone wartości jakości nasienia mogą świadczyć o zmniejszonym potencjale rozrodczym, ograniczeniach płodności - subfertylności. Nie stanowi to żadnej dyskwalifikacji w możliwości potencjalnego ojcostwa, ponieważ płodność może być zachowana pomimo upośledzonej spermatogenezy [8,9]. Przyczyny męskiej niepłodności można podzielić na trzy zasadnicze kategorie: przedjądrowe, jądrowe i pozajądrowe. Pierwsza z nich dotyczy anomalii chromosomalnych, zaburzeń regulacji hormonalnej związanej z czynnością jąder oraz aspektów psychologicznych.

Dodatkowo czynnikami ograniczającymi płodność są: nadmiar androgenów, hiperprolaktynemia, hipogonadyzm hipogonadotropowy, nadmiar estrogenów, choroby tarczycy, nadmiar glikokortykosteroidów, styl życia oraz narażenie środowiskowe na czynniki toksyczne.

Druga kategoria przyczyn niepłodności związana jest z czynnikami jądroowymi, które wynikają z uszkodzenia struktur oraz funkcji kanalików odpowiedzialnych za wytworzenie plemników. Może być to spowodowane m.in. infekcjami o szerokim zakresie przebiegające z wysoką gorączką, radioterapia, żylaki powrózka nasiennego, stres oksydacyjny. Do tej grupy należy też pierwotna niewydolność kanalików nasiennych oraz: wnetrostwo, idiopatyczne zaburzenie czynności jąder, wrodzone lub nabyte zaburzenia, budowy jąder, niedokrwienie jądra, urazy, zapalenia.

Grupa schorzeń pozajądrowych wynika z zaburzeń transportu plemników przez drogi wyprowadzające nasienie. Możliwe przyczyny tego mechanizmu to zarośnięcie nasieniowodów bądź agenezja. Czynniki pourazowe lub pozapalne wpływają zwykle na niedrożność dróg wyprowadzających nasienie [10]. Wymienione przyczyny nie są odpowiedzialne wyłącznie za niepłodność związaną z problemami pozajądrowymi. Do tego możemy zaliczyć między innymi: zaburzenia erekcji i ejakulacji, zaburzenie ruchliwości plemników, zaburzenia dojrzewania plemników.

Spośród wymienionych problemów mających wpływ na niepłodność męską najczęściej odpowiedzialna jest niepłodność idiopatyczna stanowi 30% wszystkich przypadków (tab.1).

Tab. 1. Tabela przedstawia najczęstsze przyczyny niepłodności męskiej [11]

Rodzaj niepłodności	Udział w %
Niepłodność idiopatyczna	30,0
Żylaki powrózka nasiennego	14,8
Hipogonadyzm	10,1
Niezstąpienie jąder	8,4
Nowotwory złośliwe	7,8

4. DIAGNOSTYKA NASIENIA

Podstawowym etapem diagnozy i jednym z pierwszych według rekomendacji WHO jest badanie nasienia męskiego. Materiał do badania stanowi próbka nasienia uzyskana drogą masturbacji poprzedzona 2-3-dniowym okresem wstrzemięźliwości płciowej [12,13]. Próbkę ejakulatu jest pobrana w celu

określenia oceny liczebności, żywotności, ruchliwości plemników oraz ich budowy [14]. Normy odnośnie wymienionych parametrów zostały umieszczone w tabeli (tab. 2).

Tab. 2. Dolne granice wartości referencyjnych (5. centyl i 95-procentowy przedział ufności) dla parametrów nasienia według [11]

Parametr	Dolna granica referencyjna	Zakres
Objętość nasienia (ml)	1,5	1,4-1,7
Całkowita liczba plemników (106/ejakulat)	39	33-46
Koncentracja plemników (106/mL)	15	12-16
Całkowita ruchliwość plemników (%)	40	38-42
Ruch postępowy plemników (%)	32	31-34
Żywotność plemników – plemniki żywe (%)	58	55-63
Morfologia plemników – formy prawidłowe (%)	4	3,0–4,0

Najczęstszą nieprawidłowością nasienia jest liczba plemników poniżej dolnej granicy normy (tab.1). Do innych parametrów mających istotne znaczenie przy ocenie nasienia jest obecność leukocytów oraz przeciwciał przeciwplemnikowych [8]. Kolejny etap badań polega na rozpatrywaniu ewentualnych zmian dotyczących materiału genetycznego gamet między innymi denaturacji albo fragmentacji DNA. Badania nasienia męskiego są prowadzone na całym świecie. Dane jednoznacznie wykazują gwałtowne pogorszenie parametrów nasienia w ciągu ostatniej dekady. Odchylenia są obserwowane głównie na poziomie zmian morfologicznych objętości ejakulatu oraz ruchliwości plemników. Spadek podstawowych cech określających jakość nasienia zaobserwowano w krajach o wysokim współczynniku rozwoju typu USA jak i w krajach rozwijających czego przykładem są Indie [14]. Stwierdzenie nieprawidłowości w seminogramie nie upoważnia jednak do rozpoznania niepłodności. Obliguje do poszerzenia diagnostyki najczęściej o badania obrazowe, genetyczny bądź hormonalne [8].

5. NOWE PROJEKTY EKSPERYMENTALNE I STRATEGIE DO PROFILOWANIA PROTEOMU PŁYNU NASIENNEGO

W diagnostyce niepłodności u mężczyzn za złoty standard uważa się analizę nasienia, jednak nieprawidłowości w seminogramie nie upoważniają do rozpoznania niepłodności [15]. Obligują one do poszerzenia diagnostyki najczęściej o badania hormonalne, obrazowe, genetyczne [16]. W związku z tym poszukiwane są innowacyjne, niezawodne platformy umożliwiające usprawnienie procesu diagnostycznego. Przykładem takiej platformy jest wykrywanie biomarkerów niepłodności. W tym celu wykorzystana może zostać spektrometria mas (ang. *mass spectrometry*, MS) [17].

Spektrometria mas jest techniką analityczną zaliczaną do metod spektroskopowych, których podstawą jest pomiar stosunku masy do ładunku elektrycznego danego jonu [18]. Gwałtowny rozwój technologii MS w kontekście nauk omicznych (do których zaliczamy genomikę, transkryptomikę, proteomikę, metabolikę oraz ich łączne zastosowanie), reprezentuje innowacyjne podejście do badania złożoności i heterogeniczności schorzeń [19]. Pomimo sukcesu w dziedzinie mikrobiologii, biomarkery MS niepłodności męskiej pozostają obecnie wyzwaniem w dziedzinie proteomiki, nauki analizującej całą zawartość białka w organizmie, jego funkcje i interakcje [17,19]. Jednak dzięki postępowi technologii i techniki badawczej możliwe było ulepszenie rozdzielczości, czułości i dokładności platform spektrofotometrii mas (MS), co umożliwiło wysokowydajną charakterystykę białek związanych z zaburzeniami płodności u mężczyzn [20].

Ze względu na obecność swoistych tkankowo mediatorów molekularnych, przeprowadzono badania na nasieniu i osoczu nasienia (ang. *semenal plasma* SP). W szczególności charakterystyka profilu proteomu SP metodami opartymi na MS okazała się pełnić kluczową rolę w procesach rozrodczych, co ujawniło jej potencjał jako narzędzie przesiewowe i diagnostyczne [21,22]. Ponadto SP ma niejednorodny skład molekularny i składa się z: lipidów, glikanów, jonów nieorganicznych, wolnych od komórek DNA, RNA, mikroRNA, peptydów, białek i oligosacharydów, co również przemawia za ich dużym potencjałem jako próbek klinicznych [23].

6. OCENA AKTYWNOŚCI PROTEOLITYCZNEJ W SP Z ZASTOSOWANIEM MS

Na proces upłynniania nasienia ludzkiego kluczowy wpływ mają proteazy i inhibitory proteaz, stanowiących znaczący odsetek wszystkich białek, które zostały zidentyfikowane w ludzkim SP [24]. Powszechnie wiadomo, iż upłynnianie nasienia jest procesem proteolitycznym, wymagającym aktywności enzymatycznej peptydazy związanej z karlikreina 3 (KLK3), określanej również jako PSA. Odpowiada ona za upłynnianie nasienia mającego konsystencję żelopodobnego skrzepu, co zapewnia plemnikom ruchliwość, dzięki której mogą dotrzeć do miejsca zapłodnienia w jajowodach [25].

W kaskadzie proteaz biorą udział również inne czynniki z rodziny KLK wydzielane przez prostatę. Należą do nich KLK 2, 3, 4, 5, 8, 11, 12 i 14. Płynną konsystencję nasienia zapewniają również endogenne inhibitory, takie jak jony cynku, wydzielane w płynie sterczowym. Kontrolują one ów proces utrzymując KLK3 w nieaktywnej postaci. Płyny pęcherzyków nasiennych zawierają semenżeliny, które odpowiadają za sekwestrację kationów cynkowych, aktywując tym samym KLK3. On z kolei wykonuje specyficzne cięcie semenżeliny do peptydów o niskiej masie cząsteczkowej, indukując rozpuszczenie skrzepu. Jeśli w SP pozostanie obecna resztkowa aktywność proteolityczna, może stanowić zasadniczy problem w kontekście analizy proteomu [25].

7. BADANIA NAD ZWIĄZKIEM CYNKU Z RUCHLIWOŚCIĄ PLEMNİKÓW

Cynk pełni rolę antyoksydantu co wywiera ważny wpływ na ochronę plemników przed wolnymi rodnikami. Pierwiastek bierze też udział w tworzeniu nasienia oraz podtrzymywaniu jego żywotności. Niedobory mogą spowodować hipogonadyzm, zmniejszenie objętości nasienia albo obniżyć żywotność co w konsekwencji prowadzi do niepłodności u mężczyzn [26]. Stosunkowo często obserwuje się niedobór tego pierwiastka. Cynk umożliwia utrzymanie struktury, która tworzy z nicią DNA stabilny kompleks zawarty w jądrach plemników. Białko tworzące kompleks odgrywa ważną rolę w procesie zapłodnienia. Duża ilość pierwiastka obecna w nasieniu jest w stanie obniżyć jego aktywność oraz ograniczyć ruchliwość plemników. Grupa naukowców z Chin pobrała trzydzieści próbek nasienia od mężczyzn w wieku 22-42 lata w celu badania wpływu cynku na ruchliwość plemników [27]. Do eksperymentu użyto roztwór cynku w stężeniach; 4, 6, 8 oraz 20 mg/ml. Kolejna

część badani polegała na wymieszaniu 0,2 ml nasienia wcześniej pobranego od grupy badany z wymieszaniem 0,5 ml roztworu cynku o każdym stężeniu. Próbkę kontrolną stanowiła próbka z 0,2 ml nasienia każdego z badanych osób z dodatkiem 0,5 ml słonej wody. Badania wykazały, że wraz ze wzrostem stężenia cynku rosła siła unieruchomienia plemników. W Przedziale stężenia cynku 6-8 mg/ml efekt unieruchomienia wyniósł 100% po 120 minutach. Zatrzymanie ruchliwość plemników w tym badaniu miało charakter odwracalny oraz nie doprowadziło do śmierci plemników [28].

8. NIEUKIERUNKOWANE PODEJŚCIE MS DO ANALIZY PROTEOMIKI RÓŻNICOWEJ MIĘDZY OSOBAMI PŁODNYMI I NIEPŁODNYMI

W analizowaniu ludzkiego SP za pomocą MS wyróżniamy dwa główne podejścia określane jako proteomika „oddolna” i „odgórna”. W badaniach oddolnych wyekstrahowane, całe białka są trawione przy użyciu trypsyny na peptydy. Następnie produkty rozszczepienia proteolitycznego są frakcjonowane za pomocą jednowymiarowej lub dwuwymiarowej chromatografii cieczowej (ang. *liquid chromatography*, LC). LC jest techniką analityczną i preparatywną umożliwiającą rozdział mieszaniny na poszczególne frakcje przez różnice w zachowaniu poszczególnych związków w układzie, w którym jedna faza nie zmienia swojego położenia (faza stacjonarna), natomiast druga (ciecz) porusza się w określonym kierunku względem pierwszej [17,29]. Następnie frakcje peptydów są analizowane metodą MS [22,30,31].

Pierwsza analiza proteomiczna na dużą skalę z pojedynczej próbki ludzkiego SP została przeprowadzona przez Plicha i Manna. Aby zwiększyć pewność identyfikacji, zastosowali oprzyrządowanie o bardzo wysokiej dokładności masy i dokładną obróbkę danych statystycznych MS. Wykorzystali nowatorską pułapkę jonową (LTQ) o dużej pojemności i szybkości sekwencjonowania. LTQ nazywane również kwadrupolową pułapką jonową lub pułapką Paula, to rodzaj pułapki jonowej, która wykorzystuje dynamiczne pola elektryczne do wychwytywania naładowanych cząsteczek [32]. Została ona połączona z analizatorem rezonansu cyklotronowego z transformacją Fouriera (FTMS) (LTQ-FT). Instrument ten łączył ze sobą wysoką czułość i szybkie cykle sekwencjonowania z bardzo dużą rozdzielczością masy. Umożliwiło to obszerne scharakteryzowanie proteomu SP, zapewniając lepszy wgląd w funkcje plemników [33]. Przed analizą MS zastosowano elektroforezę w żelu poliakrylamidowym (ang. *Polyacrylamide gel electrophoresis PAGE*) bez kolejnych

etapów oczyszczania, co wpływało na brak utraty nie tylko hydrofobowych, a również silnie naładowanych białek przed analizą MS. Skutkowało to znacząco lepszym pokryciem białkami. Finalnie za pomocą tego podejścia zidentyfikowano z dużą pewnością 923 białka SP. Dalej analizowano białka dotyczące ekspresji przy użyciu pakietu programu GoMiner w celu przypisania ich lokalizacji komórkowej, procesów biologicznych i funkcji molekularnych [33].

Badanie to ukazało obecność wielu białek pozakomórkowych i białek specyficznych dla męskich gruczołów dodatkowych, odgrywających istotną rolę w przeżywalności plemników. Ponadto, dane uzyskane w tym badaniu dostarczyły wykazu białek SP, który posłużył jako. Punkt odniesienia dla badań proteomicznych SP, szczególnie uwzględniających męską niepłodność i zapłodnienia, raka jąder i prostaty.

W analizie stabilnych par białek, będących potencjalnie nową strategią identyfikacji sygnatur proteomicznych SP niepłodnych mężczyzn, wykorzystano próbki od mężczyzn normozoospermicznych, oligozoospermicznych, astenozoospermicznych i azoospermicznych. Zastosowano metodę pułapki jonowej LC-ESI/ORBITRAP MS (ang. *liquid chromatography electrospray ionisation Orbitrap mass spectrometry*) [22].

Początkowo w celu poprawy odzyskiwania białka, próbki SP wytrącano w zimnym acetonie, a następnie trawiono trypsyną. Otrzymywane peptydy wyznakowano TMT (znacznikami izobarycznymi), po czym poddawano analizie LC-MS. Dane proteomiczne analizowano za pomocą standardowych analiz statystycznych dotyczących względnych wartości ilościowych oznaczania białek, którymi był test korelacji ANOVA i Pearsona. Te konwencjonalne analizy ujawniły, że obfitość niektórych białek osocza nasienia jest dodatnio skorelowana ze stężeniem plemników. Jednak ta korelacja nie została znaleziona dla wszystkich peptydów w określonym białku ujawniając wysoką heterogeniczność istniejącą w proteomie SP. Za powód tego problemu uznano występowanie zarówno fragmentów proteolitycznych jak i/lub modyfikacji potranslacyjnych i udało się go rozwiązać przez przeprowadzenie analizy par stabilnych białek. Wyłoniono na tej podstawie sześć eksprymowanych białek, korelujących ze stężeniem plemników. U pacjentów z oligozoospermią i azoospermią obserwowano obniżony poziom: białko wydzielnicze 1 bogate w cysteinę (CRISP1), białko wydzielnicze E1 najądrza (NPC2), białko typu Kunitza3 (SPINT3) i ECM1 oraz inhibitor peptydazy serynowej. W normozoospermi występowała podwyższona zawartość stałej, ciężkiej immunoglobuliny gamma 2 (IGHG2). Natomiast pacjenci z niską ruchliwością plemników

charakteryzowali się obniżoną ilością aminopeptydazy N (ANPEP). Aby potwierdzić uzyskane wyniki, przeprowadzono analizę Western blot tylko dla jednego białka o różnej ekspresji (ECM1) [22]. Jest to technika analityczna stosowana do wykrywania określonych białek w próbce homogenatu tkankowego lub ekstraktu [34]. Dodatkowo jest też wykorzystywana do wizualizacji, rozróżniania i oznaczania ilościowego białek [35]. Wyniki tego badania sugerują potencjalne mechanizmy patogenne leżące u podstaw niepłodności poszczególnych pacjentów. Stanowią również podstawy do możliwości wykorzystania ich w personalizowanej diagnostyce niepłodności męskiej [22].

PODSUMOWANIE

Rosnący problem niepłodności męskiej wymaga szukania nowych technologicznych rozwiązań w diagnostyce, gdyż obecnie nie dysponujemy jedynym badaniem mogącym z wysoką skutecznością określić przyczynę niepłodności. Na chwilę obecną diagnostyka ta jest wieloetapowa i obejmuje zarówno badanie nasienia jak i badania obrazowe, genetyczne, hormonalne. Nieukierunkowane podejście proteomiczne, w zależności od projektu badania, może dostarczyć ogromnej ilości biomarkerów, nie tylko do diagnozy niepłodności, ale również do stworzenia jej nowej klasyfikacji [17].

REFERENCJE

- [1] hab Alina Midro Zakład Genetyki Klinicznej dr T, Castañeda Zakład Genetyki Medycznej Instytut Matki Dziecka Warszawie J. ŻY-CIE I PŁODNOŚĆ Genetyczne i epigenetyczne uwarunkowania niepłodności męskiej Genetic and epigenetic determinants of male infertility. <http://www.genome.gov/25019879>
- [2] Grzegorz H. Bręborowicz. *Położnictwo i Ginekologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007, Ss. 737, 741.
- [3] Agarwal A, Cho CL, Majzoub A. Clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility.
- [4] Hembram M, Biswas R, Jain A. A study of controlled ovarian stimulation with clomiphene citrate or letrozole in combination with gonadotropins and IUI in unexplained infertility. *J Hum Reprod Sci* 2017; 10(3): 173-177.

- [5] Janicka A, Spaczyński RZ, Kurzawa R, et al. Assisted reproductive medicine in Poland - Fertility and Sterility Special Interest Group of the Polish Gynaecological Society (SPiN PTG) 2012 report. *Ginekolog Pol.* 2015;86(12):932-939. doi:10.17772/gp/60549
- [6] Agarwal A, Parekh N, Selvam N. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility, *World Journal of Men's Health*, 37 (3), 296–312.
- [7] med Michał Rabijewski Zakład Zdrowia Prokreacyjnego hab. ŻY-CIE I PŁODNOŚĆ Endokrynologiczne przyczyny niepłodności u mężczyzn Endocrine causes of infertility in men.
- [8] Jędrzejczak P., Szamatowicz J., Kuczyński W. Niepłodność męska. W: Niepłodność (red. Pisarski T., Szamatowicz M.). PZWL, Warszawa: 1997; 218-237.
- [9] Semczuk M., Szymański W., Kuczyński W. Niepłodność męska. Ogólne określenia pojęcia niepłodności, epidemiologia, przyczyny. W: Andrologia (red. Semczuk M, Kurpisz M.). PZWL, Warszawa: 1998; 346-351.
- [10] Murawski Marek, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich (Wrocław). *Badania Nad Wpływem Selenu Na Integralność Chromatyny Plemnikowej w Przypadku Mężczyzn z Upośledzoną Płodnością.* Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu; 2019.
- [11] A. Jungwirth (Chair), T. Diemer (Vice-chair), Z. Kopa, C. Krausz. *Male Infertility EAU Guidelines On.*; 2019.
- [12] Esteves SC. Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(10):1319-1335. doi:10.1007/s10815-016-0763-8
- [13] World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen.* World Health Organization; 2010.
- [14] Wybrane czynniki środowiskowe a ryzyko niepłodności mężczyzn. *Anna Pasternak-Winiarska.* Published online 2019:239-247.
- [15] Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *The Lancet.* 2021;397(10271):319-333. doi:10.1016/S0140-6736(20)32667-2

- [16] *Male Infertility EAU Guidelines On.*; 2019.
- [17] Preianò M, Correnti S, Butt TA, Viglietto G, Savino R, Terracciano R. Mass Spectrometry-Based Untargeted Approaches to Reveal Diagnostic Signatures of Male Infertility in Seminal Plasma: A New Laboratory Perspective for the Clinical Management of Infertility? *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4429. doi:10.3390/ijms24054429
- [18] Gross JH. *Mass Spectrometry.* Springer Berlin Heidelberg; 2011. doi:10.1007/978-3-642-10711-5
- [19] Lorefice L, Pitzalis M, Murgia F, Fenu G, Atzori L, Cocco E. Omics approaches to understanding the efficacy and safety of disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Front Genet.* 2023;14. doi:10.3389/fgene.2023.1076421
- [20] Agarwal A, Panner Selvam MK, Baskaran S. Proteomic Analyses of Human Sperm Cells: Understanding the Role of Proteins and Molecular Pathways Affecting Male Reproductive Health. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1621. doi:10.3390/ijms21051621
- [21] Correnti S, Preianò M, Murfone P, et al. Revealing the Hidden Diagnostic Clues of Male Infertility from Human Seminal Plasma by Dispersive Solid Phase Extraction and MALDI-TOF MS. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10786. doi:10.3390/ijms231810786
- [22] Barrachina F, Jodar M, Delgado-Dueñas D, et al. Stable-protein Pair Analysis as A Novel Strategy to Identify Proteomic Signatures: Application To Seminal Plasma From Infertile Patients. *Molecular & Cellular Proteomics.* 2019;18:S77-S90. doi:10.1074/mcp.RA118.001248
- [23] Mariana Camargo, Paula Intasqui, Ricardo Pimenta Bertolla. Understanding the seminal plasma proteome and its role in male fertility.
- [24] Candenas L, Chianese R. Exosome Composition and Seminal Plasma Proteome: A Promising Source of Biomarkers of Male Infertility. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7022. doi:10.3390/ijms21197022
- [25] Anamthathmakula P, Winuthayanon W. Mechanism of semen liquefaction and its potential for a novel non-hormonal contraception†. *Biol Reprod.* 2020;103(2):411-426. doi:10.1093/biolre/ioaa075

- [26] Orłowski W. *Nauka o Chorobach Wewnętrznych*, Wyd. II. PZWL, Warszawa 1989, 37–39.
- [27] Shengzi Yu Biyun. *The Immobilization of Zinc Ions on Human Spermatozoa in Vitro*. 1991, 11, 73–74, 26.
- [28] Zygmunt Zdrojewicz, Aneta Wiśniewska. *Rola Cynku w Seksualności Mężczyzn*. *Role of Zinc in Men's Sexuality*.
- [29] Kamiński M., Kartanowicz R. Chromatografia cieczowa. *Politechnika Gdańska*. Published online 2004.
- [30] Del Giudice PT, Belardin LB, Camargo M, et al. Determination of testicular function in adolescents with varicocele - a proteomics approach. *Andrology*. 2016;4(3):447-455. doi:10.1111/andr.12174
- [31] Sharma R, Agarwal A, Mohanty G, et al. Functional proteomic analysis of seminal plasma proteins in men with various semen parameters. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013;11(1):38. doi:10.1186/1477-7827-11-38
- [32] Paul W. SH. Ein neues Massenspektrometer ohne Magnetfeld. *RZeitschrift für Naturforschung A*.
- [33] Pilch B, Mann M. Large-scale and high-confidence proteomic analysis of human seminal plasma. *Genome Biol*. 2006;7(5):R40. doi:10.1186/gb-2006-7-5-r40
- [34] Yang PC, Mahmood T. Western blot: Technique, theory, and trouble shooting. *N Am J Med Sci*. 2012;4(9):429. doi:10.4103/1947-2714.100998
- [35] Begum H, Murugesan P, Tangutur AD. Western blotting: a powerful staple in scientific and biomedical research. *Biotechniques*. 2022;73(1):58-69. doi:10.2144/btn-2022-0003

INNOWACJE W ELEKTROKARDIOGRAFII

Aleksandra Woćław, Dominika Kaczyńska, Michał Bielówka,
Małgorzata Planer, Adam Mitręga, Natalia Denisiewicz

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

Abstrakt: Inteligentne zegarki, takie jak smartwatche wyposażone w zaawansowane technologie fotopletyzmoigrafii (PPG) i możliwość przeprowadzania elektrokardiografii (EKG) mają potencjał zrewolucjonizowania monitorowania aktywności elektrycznej serca. Przy ich pomocy można wykrywać i monitorować zaburzenia rytmu serca, w tym migotanie przedsionków (AF), co umożliwi wczesne rozpoznanie i poprawę opieki nad pacjentami. Precyzja pomiarów EKG dokonywanych przez smartwatche jest wciąż wyzwaniem, z uwagi na wpływ czynników takich jak ruch ciała oraz zakłócenia elektromagnetyczne. Konieczne jest dalsze doskonalenie tych technologii, aby zapewnić wiarygodność i dokładność wyników EKG w celu skutecznego monitorowania i diagnozowania chorób serca. Mimo tych ograniczeń, perspektywy związane z zastosowaniem urządzeń wearable do monitorowania EKG są obiecujące i mogą przyczynić się do poprawy opieki zdrowotnej poprzez wczesne wykrywanie i zarządzanie chorobami serca. Optymalizacja algorytmów analizy, minimalizacja interferencji zewnętrznych i bardziej precyzyjne kalibracje czujników są kluczowe dla dalszego rozwoju tej dziedziny. Wraz z postępem technologicznym zegarki inteligentne mają potencjał stać się cennym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu chorób sercowo-naczyniowych, przyczyniając się do poprawy jakości życia pacjentów i optymalizacji opieki medycznej.

Słowa kluczowe: inteligentne zegarki, migotanie przedsionków, elektrokardiogram, EKG, smartwatch

Abstract: Smartwatches equipped with advanced photoplethysmography (PPG) technologies and the capability of performing electrocardiography (EKG) have the potential to revolutionize the monitoring of cardiac electrical activity. They have the potential to be utilized for the detection and monitoring of cardiac rhythm disorders, including atrial fibrillation (AF), thereby facilitating enhanced patient care. The precision of EKG measurements conducted by smartwatches remains a challenge due to factors such as body movement and electromagnetic interference. Further refinement of these technologies is necessary to ensure the reliability and accuracy of EKG results for effective monitoring and diagnosis of heart diseases. Despite these limitations, the prospects associated with the use of wearable devices for EKG monitoring are promising and can contribute to enhancing healthcare by facilitating early detection and management of heart diseases. Optimization of analysis algorithms, minimization of external

interference, and more precise sensor calibrations are crucial for the further development of this field. With technological advancements, smartwatches have the potential to become valuable tools in the diagnosis and monitoring of cardiovascular diseases, thereby improving patients' quality of life and optimizing medical care.

Keywords: wearable, atrial fibrillation, electrocardiogram, ECG, smartwatch

1. WSTĘP

Postępująca intensyfikacja badań i prac rozwojowych w dziedzinie technologii mobilnej prowadzi do znaczącego postępu w konstrukcji inteligentnych zegarków. Urządzenia, takie jak smartwatch w połączeniu z urządzeniami medycznymi, mogą tworzyć komplet do monitorowania indywidualnego przypadku - pacjenta, którego choroba dotyczy się układu sercowo - naczyniowego [1]. Uskutecznienie współpracy dwóch dziedzin, jakimi są nowoczesna technologia oraz medycyna w jednym zegarku dało możliwość pozyskania osobistego kompletu informacji, który może pomóc lekarzom oraz pacjentom w zapobieganiu chorobom lub skonkretyzowaniu diagnozy, a w następstwie podjęciu odpowiedniego leczenia pacjenta [1, 2].

Wiele inteligentnych zegarków daje szansę podstawowego pomiaru tętna. Firma *Apple* zdecydowała się pójść o krok dalej i na podstawie odczytu tętna przeprowadzić badanie EKG, którego głównym celem jest wykrycie migotania przedsionków u pacjenta. Jest to możliwe, dzięki zastosowaniu w zegarku techniki fotopletyzmografii (PPG) [3]. Funkcja EKG w *Apple Watch* jest niezwykle łatwa w użyciu i polega na trzymaniu palców na koronie digital crown, co umożliwi wygenerowanie wyniku w ciągu kilku sekund. Wynik badania jest automatycznie przesyłany do aplikacji *Zdrowie* i może być udostępniony lekarzowi, co pozwala na szybsze rozpoznanie potencjalnych problemów serca. Zegarek *Apple Watch* wykrywa ilość krwi, która w momencie badania przepływa przez nadgarstek oraz odczytuje zmiany jej objętości dzięki zielonym diodom LED oraz światłoczułym fotodiodom. Pomiar ten daje możliwość wygenerowania PPG [2]. Fotopletyzmografia (PPG) jest techniką, którą można zdefiniować jako pomiar zmian objętości krwi. Technika ta stosowana jest w wielu komercyjnych urządzeniach związanych z sercem, takich jak pulsoksymetry oraz urządzenia pomiaru ciśnienia tętniczego [4].

Elektrokardiogram (EKG) jest jednym z najważniejszych narzędzi medycznych do monitorowania funkcji serca i wykrywania potencjalnych zaburzeń rytmu serca. Od długiego czasu EKG wymagało użycia specjalistycznego

sprzętu i było wykonywane tylko i wyłącznie w placówkach medycznych. Jednak dzięki postępowi technologicznemu i rozwojowi szerokiej gamy inteligentnych zegarków dostępność EKG znacznie się zwiększyła [5].

W niniejszej pracy naukowej zostaną przeanalizowane artykuły naukowe dotyczące zastosowania sztucznej inteligencji w zegarkach inteligentnych, zajmującej się wykrywaniem migotania przedsionków (*atrial fibrillation* - AF) oraz innych schorzeń, z naciskiem na zegarek marki *Apple Watch*, którego algorytm do wykrywania migotania przedsionków jest pierwszym algorytmem, posiadającym zezwolenie Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* - FDA) [6]. . Dodatkowo zostaną przedstawione wyniki pewnych badań, mających wykazać skuteczność tego sprzętu w profesjonalnym środowisku medycznym.

2. CZYM JEST EKG

Willem Einthoven, zwany ojcem elektrokardiografii był holenderskim fizjologiem oraz lekarzem, który w 1902 roku wynalazł EKG. Einthoven swoje badania nad elektrokardiografią kontynuował przez całe życie, udoskonalał swoje urządzenia tak, aby uzyskiwać coraz dokładniejsze pomiary aktywności elektrycznej serca [7]. W 1924 roku został laureatem Nagrody Nobla za swoje prace nad elektrokardiografią. Prace te dały początek powstania najbardziej podstawowej i popularnej techniki badania serca. Pomimo tego, że technika EKG jest metodą, która ma ponad 100 lat w dalszym ciągu jest solidnym narzędziem do badań przesiewowych i diagnostyki klinicznej, dodatkowo stosowanym na całym świecie w prawie każdym środowisku opieki zdrowotnej [8]. Elektrokardiogram (EKG) to nieinwazyjne badanie diagnostyczne, które mierzy i rejestruje aktywność elektryczną serca. EKG jest jednym z najczęściej stosowanych testów w kardiologii i stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne w przypadku podejrzenia chorób układu sercowo-naczyniowego [9].

Aktywność elektryczna serca ma początek w węźle zatokowo - przedsionkowym, który znajduje się w okolicy ujścia żyły głównej górnej do prawego przedsionka. Węzeł zatokowo-predsionkowy działa jak naturalny rozrusznik serca, odpowiada za generowanie impulsów elektrycznych, które inicjują skurcz mięśnia sercowego. Impuls elektryczny wytwarzany przez węzeł zatokowo - przedsionkowy przemieszcza się do mięśnia przedsionkowego, powodując jego skurcz. Następnie impuls dociera do węzła przedsionkowo-komorowego (AV), który przekazuje go przez pęczek Hisa, następnie jego odnogi i w końcu przez włókna Purkiniego do komór serca. Węzeł AV opóźnia przekazywanie

impulsów, dając tym samym czas na wypełnienie komór krwią. Kiedy impuls dociera do mięśnia komorowego, powoduje on skurcz komór, co prowadzi do wypchnięcia krwi do układu krążenia [10].

EKG mierzy napięcie elektryczne generowane przez każdą fazę cyklu sercowego. Aparat EKG składa się z elektrod, które są przyklejane do klatki piersiowej oraz kończyn pacjenta. Elektrody rejestrują zmiany napięcia elektrycznego podczas cyklu sercowego i przekazują informacje do aparatu EKG, który przetwarzając sygnał oraz rejestrując go na papierze lub w formie cyfrowej daje możliwość personelowi medycznemu monitorowania stanu serca pacjenta oraz dokonywanie jego adekwatnej diagnostyki [11].

2.1 EKG w praktyce klinicznej

Elektrokardiografia (EKG) to podstawowe badanie diagnostyczne stosowane w kardiologii, które umożliwia ocenę pracy serca oraz wykrywanie zaburzeń rytmu serca.

EKG w medycynie wykorzystujemy przede wszystkim do wykrywania chorób serca, takich jak choroba niedokrwienna serca, arytmia, choroby zastawek serca, dodatkowo EKG stosowane również jest jako narzędzie do monitorowania leczenia pacjentów z chorobami serca w opiece domowej [11, 12]. EKG jest bardzo przydatne w diagnostyce zawału serca. Badanie pozwala na wykrycie zmian w aktywności elektrycznej serca, które występują w czasie zawału, a co za tym idzie, daje szansę lekarzom na rozpoznanie typu zawału i szybkie rozpoczęcie leczenia [13]. Kolejną zaletą jest możliwość oceny rytmu serca i wykrywanie arytmii, czyli nieregularnych, zbyt szybkich lub zbyt wolnych rytmów serca. Wykrycie niepoprawnego rytmu serca daje możliwość wyboru indywidualnego oraz poprawnego leczenia dla pacjenta [14]. Ponadto EKG stosowane jest podczas operacji, aby monitorować stan pacjenta. W przypadku wystąpienia nieregularnego rytmu serca, lekarze mogą szybko zareagować w momentach kryzysowych, a tym samym doprowadzić do poprawy oraz ustabilizowania stanu pacjenta [15]. Elektrokardiografia jest stosowana jako badanie przesiewowe u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób serca, takich jak osoby starsze, palacze, osoby z nadwagą lub otyłością, osoby z chorobami układu krążenia w rodzinie lub w profilaktyczno-rutynowym badaniu serca [16]. Co więcej, EKG jest stosowane do monitorowania efektów leczenia chorób serca, ale także w próbach wysiłkowych po operacjach pacjentów. Dzięki EKG lekarze mogą określić, czy leczenie jest skuteczne i dostosować dawkowanie lub rodzaj leków, a dodatkowo mogą sprawdzać skuteczność

przeprowadzanych operacji [17].

EKG jest prostym, bezpiecznym i nieinwazyjnym badaniem, które może dostarczyć wielu ważnych informacji na temat stanu serca i pomóc w wykryciu chorób serca we wczesnym stadium, co pozwala na szybsze i skuteczniejsze leczenie.

2.1.1 Interpretacja wyniku EKG

Interpretacja wyników elektrokardiogramu (EKG) jest ważnym krokiem w diagnozowaniu chorób serca i ocenie ryzyka powikłań sercowych, dlatego tak ważne jest, aby umiejętności odczytu tego badania przez personel medyczny w dalszym ciągu były udoskonalane.

Jednym z najważniejszych oddziałów, na którym umiejętność ta powinna być opanowana do perfekcji jest SOR. Przeprowadzono badanie, którego celem było porównanie dwóch metod nauczania w celu poprawy umiejętności interpretacji EKG rezydentów, odbywających staż na szpitalnym oddziale ratunkowym. Uczestnikami badania byli rezydenci pierwszego oraz drugiego roku ED (SOR-u), przydzieleni losowo do dwóch grup. Rezydentów SOR-u oceniano za pomocą testu wstępnego na początku badania oraz testu po kursach (e-learningowych i wykładowych). Oceny te obejmowały interpretację 10 różnych zapisów EKG. Badaniu poddała się grupa 39 rezydentów ED, z czterech różnych szpitali. Test wstępny, który odbył się przed kursem wykazał, że ogólny średni wynik interpretacji EKG wyniósł 40%. W następnej kolejności 19 uczestników zostało przydzielonych do kursu e-learningowego, a 20 do kursu wykładowego. Z perspektywy ogólnych wniosków, po zakończeniu obydwóch rodzajów kursów nastąpiła znacząca poprawa w zakresie umiejętności interpretacji EKG (wskaźnik dokładności=55%, $P=0,0002$). Jednakże Różnica ta nie była znacząca między obiema grupami ($P=0,14$) [18].

Podsumowując, interpretacja wyników EKG jest istotna w diagnozowaniu chorób serca i ocenie ryzyka powikłań sercowych, dlatego tak ogromny nacisk powinno kłaść się na edukację personelu medycznego, niezależnie od wieku, czy to rezydentów, jak w badaniu powyżej, czy doświadczonej kadry medycznej. Edukacja powinna trwać przez cały okres pracy. Interpretacja wyników EKG powinna być dokładna, dlatego ważne jest, aby wykwalifikowany personel medyczny, na przykład lekarz czy pielęgniarka, dokonali oceny wyniku EKG poprawnie.

Dodatkowo, wynik EKG zwykle nie stanowi samodzielnej diagnozy, a raczej jest jednym z narzędzi, które pomagają w postawieniu diagnozy

i ustaleniu dalszego planu leczenia. Wynik EKG powinien być zawsze interpretowany w kontekście ogólnego stanu zdrowia pacjenta, jego objawów i wyników innych badań diagnostycznych. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, zawsze należy skonsultować się z lekarzem lub specjalistą ds. chorób serca.

3. ZEGAREK APPLE WATCH ORAZ TECHNIKA PPG

Metoda PPG, zastosowana w *Apple Watch* polega na umieszczeniu zegarka na nadgarstku, w następnej kolejności dochodzi do pomiaru zmian objętości krwi w tkankach, poprzez wykorzystanie światła w zakresie widzialnym lub podczerwieni. Jest to możliwe dzięki występowaniu pulsu w tętnicy, w tym przypadku tętnicy promieniowej. Technika ta wykorzystuje fotodetektory do rejestrowania światła odbitego lub transmitowanego przez tkanki. Sygnał PPG jest zwykle wyświetlany jako krzywa, która odzwierciedla zmiany przepływu krwi w tętnicach podczas jednego cyklu tętniczego [19].

Technika PPG jest stosowana w wielu dziedzinach medycyny i opieki zdrowotnej. Jedną z dziedzin jest kardiologia - technika PPG jest stosowana do pomiaru pulsu i zmian w przepływie krwi w tętnicach, umożliwia to ocenę funkcji układu krążenia, metoda ta może być stosowana do wykrywania chorób serca i naczyń krwionośnych [20]. Kolejna dziedzina to medycyna sportowa - technika PPG jest stosowana do monitorowania aktywności fizycznej i obciążenia w czasie treningów sportowych, pomiar tętna i przepływu krwi może pomóc w ocenie wydajności i regeneracji organizmu po wysiłku fizycznym, co jest niezbędne dla profesjonalnych sportowców [21]. Technika ta znajduje również zastosowanie w monitorowaniu ciąży - monitoruje tętno płodu i zmiany w przepływie krwi w ciąży, sygnał PPG może pomóc w wykrywaniu stanów zagrożenia ciąży i chorób płodu, daje to możliwość szybkiego reagowania w zagrożeniach życia płodu, a co za tym idzie szybkiej reakcji na sytuację niekontrolowaną [22]. W diagnostyce chorób neurologicznych - technika PPG jest stosowana do monitorowania stanu pacjentów z chorobami neurologicznymi, takimi jak choroba Parkinsona i zaburzenia ruchowe, sygnał PPG może pomóc w diagnozowaniu tych chorób i określaniu skuteczności leczenia [23]. Z kolei w diagnostyce chorób układu oddechowego technika ta jest stosowana do monitorowania poziomu tlenu we krwi i stanu układu oddechowego. Sygnał PPG może pomóc w diagnozowaniu chorób układu oddechowego, między innymi takich jak astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) [24].

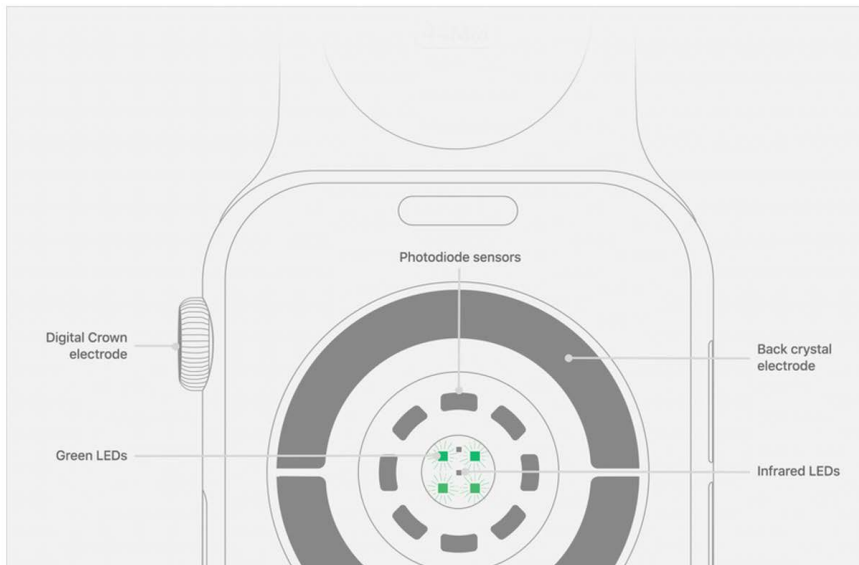
Jedną z głównych zalet technologii PPG jest jej brak inwazyjności, przede wszystkim brak przerwania ciągłości skóry pacjenta. Pomiar tętna i innych parametrów za pomocą PPG wymaga jedynie umieszczenia czujnika na skórze, zwykle na palcu lub nadgarstku. Dzięki prostocie użycia, PPG może być stosowana u pacjentów w różnym wieku i w różnych stanach zdrowia oraz w różnych miejscach. Kolejną zaletą technologii PPG jest jej szybkość. Pomiar tętna i innych parametrów za pomocą PPG jest bardzo jasny i oczywisty do wykonania, co pozwala na monitorowanie stanu zdrowia cały czas. Ponadto, PPG umożliwia automatyczne wykrywanie nieregularnych rytmów i innych problemów związanych z sercem, a to może pomóc w szybkim wykryciu choroby i podjęciu odpowiednich działań, co za tym idzie szybkiej reakcji doświadczonego i profesjonalnego personelu medycznego na stan zagrożenia życia [25].

W ostatnich latach technologia PPG zyskała również na popularności w dziedzinie wearable, takich jak inteligentne zegarki, m. in. *Apple Watch*, o którym mowa w niniejszej pracy oraz opaski fitness. Wiele z tych urządzeń wykorzystuje PPG do monitorowania tętna i innych parametrów zdrowotnych i fizjologicznych użytkownika, podczas życia codziennego, treningów, czy też snu. Dzięki temu użytkownicy mogą śledzić swoje parametry zdrowotne i dostosować swoje zachowanie do aktualnego samopoczucia, co za tym idzie poprawiając swoje zdrowie oraz podnosząc swoją higienę życia na wyższy i zdrowszy poziom [19, 26].

Zrealizowano dwufazowe badanie, którego celem było opracowanie metody natychmiastowego wykrywania napadowego AF przy użyciu urządzeń wearable, zintegrowanych z PPG. W badaniu porównano wydajność diagnostyczną 2 głównych inteligentnych zegarków, *Apple Watch Series 3* i *Fitbit (FBT) Charge HR Wireless Activity Wristband*. Każdy z nich wyposażony był w czujnik PPG. Dane dotyczące rytmu pulsacyjnego generowane przez te urządzenia zostały przeanalizowane pod kątem precyzji i dokładności w odniesieniu do danych dotyczących rytmu serca uzyskanych z elektrokardiografii podczas AF. W badaniu łącznie wzięło udział 40 pacjentów, którzy przeszli operację kardiologiczną w jednym szpitalu, między wrześniem 2017 a marcem 2018. Pacjentów monitorowano pod kątem pooperacyjnego AF za pomocą urządzeń telemetrycznych EKG i PPG. AF diagnozowany był za pomocą 12-odprowadzeniowego EKG przez wykwalifikowanych lekarzy. Każdy badany otrzymał parę inteligentnych zegarków, *Apple Watch* i *FBT*, do jednoczesnego monitorowania tętna, dodatkowo tętno wszystkich badanych było również rejestrowane w systemie telemetrycznym. Następnie

dane pozyskane z zegarków pacjentów zostały wykorzystane do określenia dokładności pomiarów pulsu opartych na PPG w odniesieniu do pomiarów rytmu serca opartych na EKG podczas migotania przedsionków. Spośród 20 przypadków migotania przedsionków (AF) w grupie FBT, 6 (30%) wykazało umiarkowaną lub wyższą korelację (funkcja krzyżowej korelacji $>0,40$) między wzorcami trendów rytmu pulsacyjnego a wzorcami trendów rytmu serca. Spośród 16 przypadków AF w grupie *Apple Watch* (tryb ćwiczeń [W]), 12 (75%) wykazało umiarkowaną lub wyższą korelację między dwoma wzorcami trendów. Analizy regresji liniowej wykazały również istotną korelację między rytмами pulsacyjnymi i rytмами serca podczas AF u osób zegarka *Apple*. Korelacja ta nie została zaobserwowana w przypadku FBT. Formuła regresji dla trybu W zegarka *Apple* i FBT wynosiła odpowiednio $X=14,203 + 0,841Y$ i $X=58,225 + 0,228Y$ (gdzie X oznacza średnią ze wszystkich średnich rytμών pulsacyjnych podczas AF, a Y oznacza średnią ze wszystkich odpowiadających średnich rytμών serca podczas AF), a współczynnik determinacji (R^2) wynosił odpowiednio 0,685 i 0,057 ($P < 0,001$ i 0,29, odpowiednio) [27].

Rys. 1 Czujniki PPG w *Apple Watch*, które wykorzystują czujniki podczerwieni, fotodiody i zielone diody LED do pomiaru tętna. [28] Rysunek pochodzi z <https://support.apple.com/en-us/HT204666>



4. WYKRYWANIE MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW Z WYKORZYSTANIEM ALGORYTMU ZASTOSOWANEGO W APPLE WATCH

Migotanie przedsionków (AF) jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń rytmu serca. Choć AF może być łagodne, to w niektórych przypadkach pacjentów z napadowym AF jest bezobjawowa, co skutkuje nieświadomością pacjenta oraz brakiem profilaktyki [29]. Bezobjawowe migotanie przedsionków (ang. silent atrial fibrillation) to rodzaj migotania przedsionków, który nie powoduje żadnych objawów. Jest to stan, w którym elektryczna aktywność w przedsionkach serca staje się nieregularna i chaotyczna, co powoduje nieregularne skurcze serca. W bezobjawowym migotaniu przedsionków, osoba może nie zdawać sobie sprawy z obecności tej arytmii, co utrudnia jej rozpoznanie [30]. Jednakże, nawet bez objawów, migotanie przedsionków może zwiększyć ryzyko poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak udar mózgu, choroba wieńcowa, niewydolność serca czy nagła śmierć sercowa. Czynniki ryzyka bezobjawowego migotania przedsionków obejmują wiek powyżej 65 lat, choroby serca, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, otyłość, palenie papierosów oraz nadużywanie alkoholu. Diagnoza bezobjawowego migotania przedsionków może być trudna, ponieważ nie ma objawów, które by wskazywały na obecność arytmii. Jednakże, może ono być wykryte podczas rutynowych badań, takich jak badanie elektrokardiograficzne (EKG) lub monitorowanie Holtera, choć w dalszym ciągu jest to bardzo trudne i rzadko kończy się sukcesem [31]. Z tego powodu powstała potrzeba skutecznego i łatwego w użyciu narzędzia do wykrywania AF. Firma *Apple* zaprojektowała inteligentny zegarek, który jest jednym z narzędzi, mogących pomóc w wykryciu AF.

Przeprowadzono wiele badań, które miały na celu ocenę skuteczności wykrywania tego schorzenia, ponieważ oczekuje się, że w niedalekiej przyszłości sprzęty takiej jak zegarek *Apple* będą wykorzystywane w rzeczywistych warunkach klinicznych. [32, 33, 34, 35] *Apple Watch* jest jednym z najbardziej znanych zegarków, specjalizujących się w wykrywaniu migotania przedsionków (AF). Kliniczna przydatność PPG została omówiona w badaniu *Apple Heart Study*, spośród uczestników, którzy otrzymali powiadomienia z zegarka *Apple Watch* o arytmii, ponad jedna trzecia miała AF potwierdzone przez założone później plastry EKG, a wśród osób powiadamiających o arytmii, które zwróciły swoje plastry EKG, 84% miało pozytywny zapis EKG (pozytywny dla AF) [36].

Jednym z przykładów wykrywania AF jest badanie, którego celem było opracowanie algorytmu do natychmiastowego zdiagnozowania AF za pomocą zegarka *Apple Watch* wyposażonego w czujnik PPG. Zegarek ten, był noszony przez pacjentów poddawanych zabiegom kardiologicznym. W takim samym odstępie czasowym (między czerwcem 2020 a marcem 2021) oraz w tym samym szpitalu. 80 pacjentów przeszło operację kardiologiczną, podczas tego okresu monitorowano ich pod kątem pooperacyjnego AF za pomocą elektrokardiogramu (EKG) monitorowanego telemetrycznie i *Apple Watch*. Kryteriami wykluczenia były historia implantacji stymulatora na stałe, zmiany skórne w miejscu opaski i przebyta nadwrażliwość na opaski. Po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody 80 osób otrzymało zegarek *Apple Watch* (seria 4) i poproszono o noszenie go na jednym przedramieniu. Migotanie przedsionków przez cały czas przesyłania danych było diagnozowane przez doświadczonych oraz wykwalifikowanych lekarzy, a algorytm diagnostyczny został opracowany przy użyciu uczenia maszynowego, czyli programowaniu, automatyzacji, skalowaniu oraz uwzględnianiu i magazynowaniu wyników na podstawie danych wyjściowych tętna z zegarka *Apple Watch*. Jeden z 80 pacjentów został wykluczony z analizy z powodu zaczerwienienia, spowodowanego noszeniem zegarka *Apple Watch*. Okazało się, że wśród 79 pacjentów, którzy czynnie brali udział w badaniu migotanie przedsionków rozwinęło się u 27 (34,2%), dodatkowo zaobserwowano 199 przypadków AF, w tym krótkiego migotania przedsionków. Spośród nich zaobserwowano 18 zdarzeń AF trwających dłużej niż 1 godzinę, a analiza korelacji krzyżowych wykazała, że częstość tętna mierzona *Apple Watch* była silnie skorelowana (funkcje korelacji krzyżowej [CCF]: 0,6-0,8) z 8 zdarzeniami i bardzo silnie skorelowane (CCF>0,8) z 3 zdarzeniami. Dokładność diagnostyczna metodą uczenia maszynowego wyniosła 0,9416 (czułość 0,909 i specyficzność 0,838 w punkcie najbliższym lewego górnego rogu) dla obszaru pod krzywą charakterystyki działania odbiornika [37].

5. WYKRYWANIE FRAKCJI WYRZUTOWEJ ZMNIEJSZAJĄCEJ NIEWYDOLNOŚĆ SERCA (HFREF) PRZEZ ZEGAREK INTELIGENTNY Z DWUPRZEWODOWYM EKG

Przykładem wykorzystania sztucznej inteligencji (AI) w celu wykrywania niewydolności serca o obniżonej frakcji wyrzutowej (HFREF) jest badanie przeprowadzane przy użyciu inteligentnego zegarka. Do opracowania modeli wykorzystano dane z dwóch szpitali. Pierwszy model AI (ECGT2T) służył

do syntetyzowania EKG z dziesięciu przewodów, a drugi model służył do wykrywania HFrEF za pomocą 10-sekundowego 12-przewodowego EKG. Pole pod krzywą charakterystyki pracy odbiornika AI wyniosło 0,934, co wskazuje na wysoką skuteczność wykrywania HFrEF. Czułość, swoistość, wartość predykcyjna dodatnia i wartość predykcyjna ujemna AI wynosiły odpowiednio 0,897, 0,860, 0,258 i 0,994. Opracowanie i weryfikacja sztucznej inteligencji w zegarku inteligentnym do wykrywania niewydolności serca o obniżonej frakcji wyrzutowej (HFrEF) ma potencjalne znaczenie w praktyce klinicznej, ponieważ taki system może pomóc w szybszej i bardziej skutecznej diagnostyce chorób serca. Jest to szczególnie ważne, ponieważ HFrEF jest jednym z głównych powodów hospitalizacji i zgonów wśród pacjentów z chorobami serca.

Badanie wykazało, że model AI oparty na konwolucyjnej sieci neuronowej był skuteczny w wykrywaniu HFrEF na podstawie krótkiego EKG pobranego z zegarka inteligentnego. Wyniki pokazują, że AI może być przydatne jako narzędzie do wczesnego wykrywania HFrEF u pacjentów, co umożliwiłoby wdrożenie odpowiedniego leczenia i poprawę ich rokowania.

Jednym z ograniczeń badania było to, że testowanie modelu AI zostało przeprowadzone tylko na jednym szpitalu, co oznacza, że wyniki mogą nie być reprezentatywne dla innych populacji pacjentów. Ponadto, wartość predykcyjna dodatnia była stosunkowo niska, co oznacza, że istnieje ryzyko fałszywie pozytywnych wyników. W rezultacie, zegarek inteligentny z AI do wykrywania HFrEF powinien być stosowany jako narzędzie diagnostyczne pomocnicze, a nie jako jedyny sposób diagnozowania chorób serca.

Podsumowując, wyniki tego badania sugerują, że sztuczna inteligencja w zegarku inteligentnym może być skutecznym narzędziem diagnostycznym w wykrywaniu niewydolności serca o obniżonej frakcji wyrzutowej (HFrEF). Jednakże, dalsze badania są potrzebne w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego narzędzia w praktyce klinicznej. [38]

6. KARDIA BAND Z ALGORYTMEM APPLE WATCH

W celu oceny skuteczności *Kardia Band* (KB) w rozróżnianiu rytmu zatokowego od migotania przedsionków u pacjentów z migotaniem przedsionków, przeprowadzono badanie, w którym wykorzystano algorytm zaimplementowany w smartwatchu *Apple Watch*.

Do badania włączono 100 pacjentów, którzy przeszli pre-CV EKG z zapisem KB. Interpretacje zapisów KB były porównywane z interpretacjami

EKG ocenianymi przez lekarzy. Wyniki wykazały, że KB zinterpretował AF z 93% czułością, 84% swoistością i współczynnikiem K równym 0,77. Interpretacja zapisów KB przez lekarza wykazała 99% czułość, 83% swoistość i współczynnik K równy 0,83. Spośród 57 niemożliwych do interpretacji zapisów KB, interpretujący elektrofizjolog zdiagnozowali AF ze 100% czułością, 80% swoistością i współczynnikiem K równym 0,74. Wśród 113 przypadków, w których odczyty KB i odczyty lekarza z tego samego zapisu były możliwe do interpretacji, zgodność była doskonała (współczynnik K = 0,88).

Wnioski badania sugerują, że KB może dokładnie różnicować AF od SR i może pomóc w przesiewaniu pacjentów przed planowaną kardiowercją i uniknięciu niepotrzebnych procedur. [39]

7. ZAGROŻENIA I WYZWANIA W TECHNOLOGII WEARABLE

Zastosowanie technologii wearable, takich jak smartwatche, w monitorowaniu elektrokardiografii (EKG) niesie ze sobą liczne obiecujące korzyści, lecz niezbędne jest uwzględnienie pewnych zagrożeń i wyzwań. Jednym z głównych zagrożeń jest precyzja pomiarów EKG dokonywanych przez smartwatche. Mimo znacznego postępu w technologii czujników i algorytmów analizujących, smartwatche wciąż mogą nie być w stanie zapewnić takiej samej dokładności i niezawodności, jak tradycyjne urządzenia medyczne. Czynniki takie jak ruch ciała, zakłócenia elektromagnetyczne z otoczenia oraz niewłaściwe umieszczenie czujników na skórze mogą wpływać na jakość odczytów EKG, prowadząc do pojawienia się fałszywych wyników lub błędnej interpretacji. [40]

Kolejnym istotnym wyzwaniem jest interpretacja i analiza wyników EKG przez użytkowników smartwatchy. W przypadku tradycyjnych urządzeń medycznych, interpretację EKG przeprowadza wykwalifikowany personel medyczny, który posiada odpowiednie umiejętności i doświadczenie w diagnozowaniu różnych schorzeń serca. Natomiast w przypadku zegarków inteligentnych, wyniki EKG są często dostępne bezpośrednio dla użytkownika, co może prowadzić do indywidualnej interpretacji bez odpowiedniego przygotowania. Błędna diagnoza lub niewłaściwe zrozumienie wyników może prowadzić do nieuzasadnionego niepokoju lub zignorowania potencjalnie poważnych problemów zdrowotnych. [40, 41]

Ponadto, istnieje również kwestia prywatności i bezpieczeństwa danych związanych z monitorowaniem EKG za pomocą smartwatchy. Dane medyczne są niezwykle wrażliwe i podlegają rygorystycznym przepisom dotyczącym

ochrony prywatności. Istnieje ryzyko naruszenia prywatności użytkowników poprzez nieodpowiednie gromadzenie, przetwarzanie i przechowywanie danych EKG przez smartwatche, zwłaszcza w przypadku nieodpowiedniego zabezpieczenia lub wykorzystywania tych informacji przez osoby trzecie bez zgody użytkownika. [41, 42]

Wymagane jest nieustanne doskonalenie precyzji pomiarów EKG, edukacja użytkowników w zakresie interpretacji wyników oraz zapewnienie odpowiednich środków ochrony i prywatności danych medycznych.

8. PODSUMOWANIE

Współczesna technologia mobilna, rozwinięta i innowacyjna, wprowadza rewolucję w praktyce klinicznej, potencjalnie zmieniając wiele obszarów zdrowia, w tym choroby układu sercowo-naczyniowego. W tym kontekście, firma *Apple* coraz bardziej angażuje się w dziedzinę medycyny, prezentując nowatorskie podejście poprzez umożliwienie użytkownikom przeprowadzania elektrokardiogramów (EKG) za pomocą swoich urządzeń. Funkcja EKG zegarka *Apple Watch Series 4* jako jedyna została dopuszczona przez FDA (Agencja ds. Żywności i Leków) do wykrywania obecności AF, co jest ogromnym sukcesem tej marki i dowodem, iż przywiązują oni ogromną staranność w tworzeniu swojego sprzętu.

Wdrożenie tej funkcji w życie codzienne konsumentów może mocno skutkować zwiększeniem świadomości ludzi w sferze zdrowotnej, dodatkowo zwiększy świadomość na temat AF, a co za tym wszystkim idzie ułatwi promocję zdrowia i działania profilaktyczne, które są tak ważną oraz istotną sprawą w dzisiejszej codzienności. Funkcja EKG w *Apple Watchu*, jak i w zegarku inteligentnym z dwuprzewodowym EKG czy opasce *Kardio Band* jest obiecująca w dziedzinie medycyny. Może umożliwić lekarzom ciągłą kontrolę pacjenta, poprzez przesyłanie raportów, stworzonych przez smartwatch, równocześnie dając użytkownikom możliwość poszerzania świadomości na temat ich zdrowia oraz odgrywania bardziej aktywnej roli w ich opiece zdrowotnej.

W dalszym ciągu algorytmy, takie jak te wykorzystywane w zegarkach, przedstawionych powyżej muszą być udoskonalane, ponieważ istnieją nadal mankamenty takie jak brak danych dotyczących wyników, fałszywe alarmy i obawy dotyczące prywatności danych użytkowników. Wymaga to dalszych badań, a dodatkowo współpracy różnych instytucji, począwszy od firm technologicznych, informatycznych, organów regulujących po personel

medyczny, w celu wsparcia wdrażania technologii mobilnej w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia na poziomie zaawansowanym.

Migotanie przedsionków to tylko jeden obszar, w którym inteligentne zegarki mogą zmienić opiekę, podczas gdy inne możliwości i wyzwania pozostają w dalszym ciągu do zbadania. Połączenie medycyny z nowoczesną technologią - wearable coraz prężniej idzie do przodu. Obserwując takie działania poszczególnych firm możemy spodziewać się, że już w niedalekiej przyszłości większość firm również rozwinie swoją ofertę dotyczącą zdrowia konsumenta, a dodatkowo można przypuszczać, że firma Apple również będzie próbowała wprowadzać na rynek bardziej zaawansowane metody dotyczące obszaru kardiologii, bo jak zauważamy już w tym momencie jest to na bardzo dobrym, przyszłościowym poziomie.

Warto jednak zaznaczyć, że zegarki inteligentne nie są urządzeniami medycznymi, raczej narzędziami do samodzielnego monitorowania zdrowia i dobrego samopoczucia. Pomimo tego, że sprzęt ten potrafi pomóc w wykryciu nieprawidłowości w pracy serca, to musimy w dalszym ciągu pamiętać, że nie może on zastąpić profesjonalnej opinii lekarskiej i na nim nie powinny opierać się decyzje o leczeniu lub diagnozowaniu chorób serca.

REFERENCJE

- [1] Isakadze N, Martin SS. How useful is the smartwatch ECG?. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):442-448. doi:10.1016/j.tcm.2019.10.010
- [2] Scully CG, Lee J, Meyer J, et al. Physiological parameter monitoring from optical recordings with a mobile phone. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2012;59(2):303-306. doi:10.1109/TBME.2011.2163157
- [3] Shabaan, M., Arshid, K., Yaqub, M. et al. Survey: smartphone-based assessment of cardiovascular diseases using ECG and PPG analysis. *BMC Med Inform Decis Mak* 20, 177 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01199-7>
- [4] Dhruva SS, Shah ND, Vemulapalli S, et al. Heart Watch Study: protocol for a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021;11(12):e054550. Published 2021 Dec 30. doi:10.1136/bmjopen-2021-054550

- [5] Düking P, Giessing L, Frenkel MO, Koehler K, Holmberg HC, Sperlich B. Wrist-Worn Wearables for Monitoring Heart Rate and Energy Expenditure While Sitting or Performing Light-to-Vigorous Physical Activity: Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(5):e16716. Published 2020 May 6. doi:10.2196/16716
- [6] Buelga Suárez M, Pascual Izco M, Pastor Pueyo P, Lozano Granero C, García Montalvo J, Alonso Salinas GL. Smartwatch ECG Tracing and Ischemic Heart Disease: ACS Watch Study. *Cardiology*. 2023;148(1):78-82. doi:10.1159/000528116
- [7] Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(1):99-104. doi:10.1023/a:1023667812925
- [8] Sattar Y, Chhabra L. Electrocardiogram. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 13, 2022.
- [9] Zareba W. Next chapter for the Annals of Noninvasive Electrocardiology. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022;27(6):e13019. doi:10.1111/anec.13019
- [10] Meek S, Morris F. ABC of clinical electrocardiography. Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *BMJ*. 2002;324(7334):415-418. doi:10.1136/bmj.324.7334.415
- [11] Meek S, Morris F. ABC of clinical electrocardiography. Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *BMJ*. 2002;324(7334):415-418. doi:10.1136/bmj.324.7334.415
- [12] Fainzilberg, L. S. (2005). Nowa metoda interpretacji zapisu EKG w balaniach skriningowych oraz w opiece domowej. *Zdrowie publiczne*, 115(4), 458-464.
- [13] Karcz, M., Bekta, P., Skwarek, M., Dąbrowski, M., Kukuła, K., Przyłuski, J., ... & Rużyło, W. (2006). Rozpowszechnienie teletransmisji EKG w przedszpitalnym postępowaniu z chorymi z podejrzeniem ostrego zawału serca—efekty programu pilotażowego POLKARD na wschodnim Mazowszu. *Post Kardiol Interw*, 2, 274-280.
- [14] Tomasz Krauze, Przemysław Guzik, Henryk Wysocki. Zmienność rytmu serca: Aspekty Techniczne, *Nowiny Lekarskie* 2001, 70, 9, 973 – 984.

- [15] Braat, S., & Pandit, J. (2021). Wytyczne 2021 monitorowania pacjenta w czasie znieczulenia i w okresie poznieczuleniowym. *Anaesthesia*, 76(9).
- [16] Fainzilberg, L. S. (2005). Nowa metoda interpretacji zapisu EKG w badaniach skriningowych oraz w opiece domowej. *Zdrowie publiczne*, 115(4), 458-464.
- [17] Wójcicka-Urbańska, B. (2001). Próba wysiłkowa u pacjentów po operacji zespołu Fallota. *Folia Cardiologica*, 8(4), 433-438.
- [18] Barthelemy FX, Segard J, Fradin P, et al. ECG interpretation in Emergency Department residents: an update and e-learning as a resource to improve skills. *Eur J Emerg Med*. 2017;24(2):149-156. doi:10.1097/MEJ.0000000000000312
- [19] Qin C, Wang X, Xu G, Ma X. Advances in Cuffless Continuous Blood Pressure Monitoring Technology Based on PPG Signals. *Biomed Res Int*. 2022;2022:8094351. Published 2022 Oct 1. doi:10.1155/2022/8094351
- [20] Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*. 2007;28(3):R1-R39. doi:10.1088/0967-3334/28/3/R01
- [21] Bourdillon N, Nilchian M, Millet GP. Photoplethysmography Detection of Overreaching. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(4):701-707. doi:10.1249/MSS.0000000000001836
- [22] Sun X, Su F, Chen X, Peng Q, Luo X, Hao X. Doppler ultrasound and photoplethysmographic assessment for identifying pregnancy-induced hypertension. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1955-1960. doi:10.3892/etm.2019.8405
- [23] Pereira T, Tran N, Gadhoumi K, et al. Photoplethysmography based atrial fibrillation detection: a review. *NPJ Digit Med*. 2020;3:3. Published 2020 Jan 10. doi:10.1038/s41746-019-0207-9
- [24] Davies HJ, Bachtiger P, Williams I, Molyneaux PL, Peters NS, Mandic DP. Wearable In-Ear PPG: Detailed Respiratory Variations Enable Classification of COPD. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2022;69(7):2390-2400. doi:10.1109/TBME.2022.3145688

- [25] Pereira T, Tran N, Gadhoumi K, et al. Photoplethysmography based atrial fibrillation detection: a review. *NPJ Digit Med.* 2020;3:3. Published 2020 Jan 10. doi:10.1038/s41746-019-0207-9
- [26] Almarshad MA, Islam MS, Al-Ahmadi S, BaHamam AS. Diagnostic Features and Potential Applications of PPG Signal in Healthcare: A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2022;10(3):547. Published 2022 Mar 16. doi:10.3390/healthcare10030547
- [27] Inui T, Kohno H, Kawasaki Y, et al. Use of a Smart Watch for Early Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Validation Study. *JMIR Cardio.* 2020;4(1):e14857. Published 2020 Jan 22. doi:10.2196/14857
- [28] <https://support.apple.com/en-us/HT204666>
- [29] Elgendi M. On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8(1):14-25. doi:10.2174/157340312801215782
- [30] Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45(9):2599-2605. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006070
- [31] Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol.* 2017;40(6):413-418. doi:10.1002/clc.22667
- [32] Abu-Alrub S, Strik M, Ramirez FD, et al. Smartwatch Electrocardiograms for Automated and Manual Diagnosis of Atrial Fibrillation: A Comparative Analysis of Three Models. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:836375. Published 2022 Feb 4. doi:10.3389/fcvm.2022.836375
- [33] Seshadri DR, Bittel B, Browsky D, et al. Accuracy of the Apple Watch 4 to Measure Heart Rate in Patients With Atrial Fibrillation. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2019;8:2700204. Published 2019 Dec 13. doi:10.1109/JTEHM.2019.2950397
- [34] Ford C, Xie CX, Low A, et al. Comparison of 2 Smart Watch Algorithms for Detection of Atrial Fibrillation and the Benefit of Clinician Interpretation: SMART WARS Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(6):782-791. doi:10.1016/j.jacep.2022.02.013

- [35] Dörr M, Nohturfft V, Brasier N, et al. The WATCH AF Trial: Smart-WATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electro-physiol.* 2019;5(2):199-208. doi:10.1016/j.jacep.2018.10.006
- [36] Guenancia C, Garnier F, Fichot M, Sagnard A, Laurent G, Lorgis L. Silent atrial fibrillation: clinical management and perspectives. *Future Cardiol.* 2020;16(2):133-142. doi:10.2217/fca-2019-0066
- [37] Hiraoka D, Inui T, Kawakami E, et al. Diagnosis of Atrial Fibrillation Using Machine Learning With Wearable Devices After Cardiac Surgery: Algorithm Development Study. *JMIR Form Res.* 2022;6(8):e35396. Published 2022 Aug 1. doi:10.2196/35396
- [38] Kwon JM, Jo YY, Lee SY, et al. Artificial Intelligence-Enhanced Smartwatch ECG for Heart Failure-Reduced Ejection Fraction Detection by Generating 12-Lead ECG. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):654. Published 2022 Mar 8. doi:10.3390/diagnostics12030654
- [39] Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2381-2388. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.003
- [40] Collecchia G. La fibrillazione atriale e l'orologio sentinella [Atrial fibrillation and the sentinel watch.]. *Recenti Prog Med.* 2019;110(11):521-523. doi:10.1701/3265.32326
- [41] MacKinnon GE, Brittain EL. Mobile Health Technologies in Cardiopulmonary Disease. *Chest.* 2020;157(3):654-664. doi:10.1016/j.chest.2019.10.015
- [42] Garikapati K, Turnbull S, Bennett RG, et al. The Role of Contemporary Wearable and Handheld Devices in the Diagnosis and Management of Cardiac Arrhythmias. *Heart Lung Circ.* 2022;31(11):1432-1449. doi:10.1016/j.hlc.2022.08.001

INNOWACJE W STYMULACJI BEZELEKTRODOWEJ SERCA

Szymon Warwas, Oliwia Jewuła, Dominika Majer,
Emilia Słabońska, Krzysztof Krukowski, Monika Otocka

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

Abstrakt: Dynamiczny rozwój elektrokardiologii w ostatnich latach jest niezaprzeczalny, a lista urządzeń, które możemy wszczepiać pacjentom wymagającym elektroterapii stale wydłuża się. Wysokie bloki przedsionkowo-komorowe oraz dysfunkcja węzła zatokowo-przedsionkowego stanowią najczęstsze powody dla konieczności stałej stymulacji serca. Z drugiej strony przewlekła stymulacja prawokomorowa predysponuje do powstawania zmian degeneracyjnych w miokardium i w efekcie do tak zwanej kardiomiopatii stymulatorowej. Z tego powodu opracowuje się coraz to nowsze sposoby stymulacji serca, które w jak największym stopniu przypominałyby fizjologiczne drogi przewodzenia. Momentem przełomowym było wynalezienie bezelektrodowych stymulatorów serca, które w dużym stopniu wyeliminowały wady klasycznych stymulatorów takie jak infekcje, uszkodzenia zastawki trójdzielnej, dyslokację czy złamania elektrod. Dzięki temu pacjenci, którzy z powodu infekcyjnego zapalenia wsierdza musieli mieć eksplantowany klasyczny stymulator, osiągną korzyści z zastosowania systemu bezelektrodowego. Udoskonalanie metod bezelektrodowej stymulacji stanowi przyszłość elektroterapii. Wprowadzenie możliwości synchronizacji przedsionkowo-komorowej w stymulatorach bezelektrodowych, zapewnia skuteczniejszy sposób stymulacji, przekładając się na poprawę funkcjonowania pacjentów. Głosem przyszłości pozostają również stymulatory biologiczne, dzięki którym można wyeliminować konieczność wszczepiania pacjentom jakichkolwiek sztucznych urządzeń.

Słowa kluczowe: stymulacja serca, elektroterapia, stymulator bezelektrodowy

Abstract: The dynamic development of electrocardiology in recent years is undeniable, and the list of devices that can be implanted in patients requiring electrotherapy is constantly growing. High-grade atrioventricular blocks and sinus node dysfunction are the most common indications for permanent cardiac pacing. On the other hand, chronic right ventricular pacing predisposes to degenerative changes in the myocardium and, as a result, to the so-called pacing-induced cardiomyopathy. For this reason, more and more new ways of stimulating the heart are being developed, which would resemble the physiological conduction pathways as much as possible. The breakthrough moment was the invention of leadless pacemakers, which eliminated to a large degree the disadvantages of classic pacemakers, such as infections, damage

to the tricuspid valve, dislocations or fractures of the electrodes. This allowed patients who had to have a classic pacemaker explanted, due to infective endocarditis, benefit from the use of a leadless system. Improving the methods of leadless stimulation is the future of electrotherapy. The introduction of the possibility of atrioventricular synchronization in leadless pacemakers provides a more effective method of stimulation, thus improving the functioning of patients. The voice of the future are biological pacemakers, which would contribute to possible elimination of the need to implant any artificial devices in patients.

Keywords: cardiac pacing, electrotherapy, leadless pacemaker

1. RYS HISTORYCZNY

Historia badań nad wpływem prądu na pracę serca sięga połowy XIX wieku, kiedy to niemieccy uczeni wykazali, że jest możliwe nagłe przerwanie normalnego cyklu pracy serca u psów poprzez wywołanie arytmii przy zastosowaniu prądu stałego.[1] Kolejne badania doprowadziły do powstania pierwszego przenośnego systemu stymulatorów zewnętrznych niezależnie przez Hymana oraz Lidwilla pod koniec lat 20. XX wieku.[2] Skupiali się oni jednak raczej na zastosowaniu swoich urządzeń do resuscytacji aniżeli leczenia bradykardii i omdleń, które od wieków były uznawane za potencjalnie śmiertelne. Aparat Lidwilla zawierał generator impulsów, elektrodę nasączoną solą fizjologiczną oraz elektrodę igłową przeznaczoną do umieszczenia w mięśniu sercowym. W 1929 roku użyto tego urządzenia do stymulacji serca urodzonego w zamartwicy noworodka. Dziesięć minut po rozpoczęciu stymulacji elektrycznej serce nadal biło bez wspomagania elektrycznego, a noworodek ostatecznie przeżył.[2] Z powodu trudności technicznych w zastosowaniu tego typu urządzeń, a także sceptycznego nastawienia środowisk nie udało się wprowadzić tych rozwiązań na szeroką skalę w tamtych czasach. Przełom nastąpił dopiero kilka lat po zakończeniu II Wojny Światowej, w głównej mierze dzięki odkryciu tranzystorów krzemowych. W 1958 roku Elmqvist z Senningiem wszczepili pierwszy stymulator serca z zastosowaniem elektrod epikardialnych u 43 letniego Szweda z zespołem Morganiego-Adamsa-Stokesa (MAS).[3] Obok nich Furman z Schwedelem dokonali tego sposobem przeznaczyniowym.[4] W kolejnych latach rozwój stymulatorów dotyczył głównie ich trybów działania, ulepszono również metody fiksacji elektrod wewnątrzsercowych, a do źródeł zasilania zaczęto używać litu, który do dnia dzisiejszego pozostał głównym materiałem do budowy baterii. Następnie dopracowywano metody, by sposób stymulacji jak najbardziej odpowiadał fizjologii układu boźdcotwórczo-bodźcoprzewodzącego, na przykład poprzez

zastosowanie układów dwujamowych.[5] W ostatnich latach wysiłki badaczy były skupione wokół rozwiązania najczęstszych problemów związanych z klasycznymi stymulatorami (m.in. dyslokacji elektrod i/lub ich uszkodzenia, infekcji, incydentów zakrzepowo-zatorowych), co spowodowało rozwój technik i urządzeń do stymulacji bezelektrodowej.[6]

2. BRADYARYTMIE JAKO GŁÓWNE WSKAZANIE DO IMPLANTACJI STYMULATORA

Bradykardia, definiowana jako spadek częstości pracy serca poniżej 50-60 uderzeń na minutę, jest powszechnie spotykanym zjawiskiem. Zwolnienie pracy serca do tych wartości może być fizjologiczne wśród wyczynowych sportowców zwłaszcza sportów wytrzymałościowych[7] oraz w trakcie snu. Częściej spotkać się można jednak z bradyarytmiami patologicznymi. Uszkodzenie struktur układu bodźcotwórczo-bodźcoprzewodzącego może być następstwem choroby samego serca np. wad wrodzonych czy postępującej z wiekiem degeneracji lub towarzyszyć innym schorzeniom.[8, 9] Zdecydowaną większość pacjentów z patologicznymi bradyarytmiami stanowią jednak osoby w 6 i 7 dekadzie życia, a ponad 80% stymulatorów serca implantuje się u pacjentów powyżej 65. roku życia.[10] Jedną z najczęstszych przyczyn bradykardii w tej grupie pacjentów jest dysfunkcja węzła zatokowego and *sinus node disfunction* (SND). Jedną z najbardziej powszechnych zmian charakteryzujących SND jest zastępowanie normalnych komórek rozrusznikowych w węźle zatokowym przez tkankę włóknistą wraz ze zmianą architektury regionalnej, spowodowane najczęściej przebytych epizodem niedokrwienia mięśnia sercowego, kardiomiopatią, zabiegiem kardiochirurgicznym czy odczynem pozapalnym w wyniku zapalenia osierdzia, choroby reumatycznej serca czy zapaleniu mięśnia sercowego.[11] Do typowych objawów bradykardii należą omdlenia, stany przedomdleniowe, zmęczenie, duszność wysiłkowa, objawy niewydolności serca, przemijające zawroty głowy lub splątanie wynikające najczęściej z hipoperfuzji mózgowej.[12] Należy jednak pamiętać, że bradykardia może pozostawać bezobjawowa głównie dzięki mechanizmom kompensacyjnym takim jak zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory. Główną rolę odgrywa w tym przypadku mechanizm Franka-Starlinga. Zwolnienie pracy serca powoduje wydłużenie czasu napełniania komór, co skutkuje zwiększeniem objętości końcoworozkurczowej, a co w rezultacie prowadzi do zwiększenia objętości wyrzutowej co pozwala na utrzymanie prawidłowej pojemności minutowej serca pomimo znacznego spowolnienia częstości

jego pracy.[13] SND stanowi jedno z najczęstszych wskazań do wszczęcia stymulatora serca, a poza nim również bloki przedsionkowo-komorowe ang. *atrio-ventricular blocks* (AVBs) wysokiego stopnia. Należy jednak zaznaczyć, że bradykardia związana z SND musi być objawowa, żeby była wskazaniem do stałej stymulacji serca.[14]

3. BUDOWA KLASYCZNYCH STYMULATORÓW SERCA, ICH RODZAJE ORAZ TRYBY PRACY

Klasyczny stymulator serca jest zbudowany z tzw. puszki stymulatora, która w środku zawiera system baterii i jest wszczepiany pod skórę najczęściej w okolicy podobojczykowej niedominującej kończyny górnej. Stanowi ona jednocześnie funkcję generatora impulsów elektrycznych jak i ich detekcji. Miejsce wszczęcia puszki stymulatora nazywa się lożą i najczęściej znajduje się na mięśniu piersiowym większym (lub pod nim kiedy pacjent jest szczupły). Drugim elementem budowy klasycznego stymulatora są elektrody, które drogą nakłucia żyły odpromieniowej, żyły podobojczykowej lub żyły udowej (w przypadku zespołu żyły głównej górnej) są wprowadzane do odpowiedniej jamy serca (Tab. 1).

Tabela 1. Rodzaje stymulatorów serca

Rodzaj	Lokalizacja elektrod	Charakterystyka
Jednojamowy	RA lub RV	Stymulatory jednojamowe z elektrodą umieszczoną w RA należą do najrzadziej stosowanych. Używane głównie do stymulacji serca u pacjentów z izolowanym SND bez zaburzeń przewodzenia śródkomorowego. Do RV są obecnie implantowane najczęściej stymulatory bezelektrodowe.
Dwujamowy	RA, RV	Zaprojektowane tak, aby umożliwić fizjologiczne opóźnienie między stymulacją przedsionkową i komorową. Opóźnienie przedsionkowo-komorowe ang. <i>AV-delay</i> czyli odstęp między bodźcami stymulacji przedsionkowej i komorowej jest analogiczne do odstępu PR w warunkach fizjologicznych.
Dwukomorowy	RA, RV, LV	Urządzenia do terapii resynchronizującej ang. <i>cardiac resynchronization therapy</i> (CRT) umożliwiają zapewnienie bardziej fizjologicznej synchronizacji w skurczu lewej i prawej komory serca. Stosowane u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Skróty: RA - prawy przedsionek ang. *right atrium*; RV - prawa komora ang. *right ventricle*; LV - lewa komora ang. *left ventricle*; SND - choroba węzła zatokowego ang. *sinus node dysfunction*.

W 1987 roku North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) wspólnie z British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) zaproponowało nowy zunifikowany kod do określenia typu stymulacji urządzeń wszczepialnych, który do dnia dzisiejszego jest obowiązującym sposobem kodowania.[15] (Tab. 2)

Tabela 2. Kod NAPSE/BPEG

I	II	III	IV	V
stymulowana jama serca	lokalizacja elektrody odczytującej rytm	sposób reagowania kardiostymulatora	programowalność	funkcje antytachyarytmiczne
O - brak (ang. <i>none</i>)	O - brak (ang. <i>none</i>)	O - brak (ang. <i>none</i>)	O - brak (ang. <i>none</i>)	O - brak (ang. <i>none</i>)
A - przedsionek (ang. <i>atrium</i>)	A - przedsionek (ang. <i>atrium</i>)	I - hamowany (ang. <i>inhibited</i>)	R - modulowana częstość rytmu (ang. <i>rate modulation</i>)	P - stymulacja (ang. <i>pacing</i>)
V - komora (ang. <i>ventricle</i>)	V - komora (ang. <i>ventricle</i>)	T - wyzwalany (ang. <i>triggered</i>)	P - programowalny (ang. <i>programmable</i>) M - wiele programowalnych (ang. <i>multi programmable</i>)	S - wyładowanie (ang. <i>shock</i>)
D - dwujamowa = A+V (ang. <i>dual</i>)	D - dwujamowa = A+V (ang. <i>dual</i>)	D - oba typy reakcji (ang. <i>dual</i>)	C - komunikujący (ang. <i>communicable</i>)	D - oba (ang. <i>dual</i>)

Do określenia trybu pracy stymulatora najczęściej stosuje się oznaczenie trzyliterowe, czasem dodając czwartą literę R. Podstawowym trybem stymulacji komorowej „na żądanie” (czyli faworyzującym własny rytm serca) jest tryb VVI lub tryb VVI z automatyczną modulacją częstości wysiłkowej - VVIR. Ten tryb jest odpowiedni u pacjentów aktywnych fizycznie, wymagających wyższych wartości tętna odpowiednio do wykonywanego wysiłku lub u pacjentów z migotaniem przedsionków. Równoważnym trybem stymulacji przedsionkowej jest tryb AAI lub AAIR, który jest trybem z wyboru, u pacjentów z SND z prawidłowym przewodzeniem impulsów z przedsionków do komór. Dla osób z AVB, jest możliwe ustawienie trybu VDD - z elektrodami w prawym przedsionku (do sensingu impulsów) i komorze (do sensingu i stymulacji), chociaż wiele doniesień wskazuje, że pacjenci z biegiem lat tracą możliwość sterowania przedsionkowego na skutek naturalnych procesów degeneracyjnych w prawym przedsionku.[16] W trybie tym stymulator musi wykryć rytm przedsionków i po nastawionym opóźnieniu (AV-delay)

trwającym ok. 0.1–0.2 sekundy wyzwoić pobudzenie komorowe, o ile już nie nastąpiło w sposób naturalny. Najczęściej wykorzystywanym trybem stymulacji jest tryb DDD, z elektrodami umieszczonymi w prawym przedsionku i prawej komorze serca. W badaniach wykazano, przewagę trybu DDD nad VVI związaną z lepszą jakością życia pacjentów i brakiem dysfunkcji lewego serca.[17, 18] Ponadto badanie DANPACE wykazało, że stymulacja w trybie DDD jest korzystniejsza nad trybem AAI w prewencji migotania przedsionków.[19]

4. STYMULATORY BEZELEKTRODOWE

4.1. Wstęp

Mimo rozwoju technologii klasyczne stymulatory serca stosowane od ponad 60 lat niewiele się zmieniły jeśli chodzi o swoją budowę, a co za tym idzie nadal są powszechne komplikacje w wyniku ich stosowania. Do powikłań, których ilość szacuje się nawet na około 10%, możemy zaliczyć te związane z implantacją puszkii stymulatora takie jak krwiaki czy infekcja łoży oraz te związane z elektrodami - odma płucna, perforacja serca, infekcyjne zapalenie wsierdzia, dyslokacja elektrod czy niedomykalność zastawki trójdzielnej.[20–22] Próbą rozwiązania tych problemów było wynalezienie stymulatorów bezelektrodowych.

4.2. Rodzaje stymulatorów bezelektrodowych

Pierwsze próby implantacji bezelektrodowych stymulatorów sięgają początku lat 70. XX wieku. Dużym problemem pozostawała kwestia żywotności baterii, gdyż ówczesne baterie rtęciowe wystarczały na zaledwie 2 miesiące pracy.[23] Niestety była to przeszkoda, która uniemożliwiła wprowadzenie tego typu rozwiązań do powszechnej praktyki klinicznej na ponad 50 lat. Pierwszym nowoczesnym bezelektrodowym stymulatorem serca był Nanostim™ Leadless Cardiac Pacemaker (LCP) (St. Jude Medical Inc., Saint Paul, MN, USA). W 2013 roku otrzymał oznakowanie CE, co oznaczało zgodność z normami Unii Europejskiej, natomiast wciąż nie uzyskał aprobaty Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA), głównie z powodu przedwczesnego wyładowywania baterii i problemów z interfejsem mocującym stymulator. Nanostim™ LCP jest cylindrycznym urządzeniem o długości 41.4 mm i średnicy 5.99 mm. Cechą charakterystyczną tego stymulatora jest

mechanizm aktywnej fiksacji. Z jednej części urządzenia znajduje się interfejs dokujący, a na drugim końcu spirala mocująca, otaczająca elektrodę końcową, działającą jak katoda. Główna, cylindryczna część stymulatora spełnia rolę anody. Nanostim™ LCP wykorzystuje pomiary temperatury krwi do modulacji częstości rytmu pracy serca.[6, 24] Drugim, a jednocześnie najbardziej rozpowszechnionym aktulanie stymulatorem bezelektrodowym jest Micra™ Transcatheter Pacing System (TPS) (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Oznakowanie CE otrzymał w 2015 roku, a już rok później zatwierdziła go FDA. Micra™ TPS jest nieco mniejsza od Nanostim™ LCP, ma 25.9 mm długości i 6.7 mm średnicy. Zbudowana jest z 4 nitinolowych haczyków, pomiędzy którymi jest umieszczona katoda oraz głównej, podłużnej części stymulatora z pierścieniową anodą. Za pomocą nitinolowych haczyków stymulator jest osadzany w miokardium prawej komory serca. W celu kontroli częstości rytmu serca, Micra™ TPS wykorzystuje 3-osiowy akcelerometr, zaprojektowany do wykrywania ruchów serca podczas aktywności fizycznej pacjenta.[25, 26] Najnowszym bezelektrodowym stymulatorem serca jest zatwierdzony w 2022 roku Aveir™ Leadless Pacing System (Abbott, Medical, Sylmar, CA), który jest ulepszoną wersją Nanostim™ LCP.[27] Ma on posiadać o 12% dłuższą żywotność baterii, która jest ogniwoem litowo-węglowo-monofluorkowym, a jego wymiary to 38x6.5mm. Dalszy koniec ma mechanizm zbudowany z podwójnej helisy z obojętną spiralą zewnętrzną służącą do mechanicznego kontaktu z mięśniówką serca oraz elektrycznie aktywną spiralą wewnętrzną, która służy jako katoda. Wewnętrzna spirala jest pokryta pojedynczą dawką deksametazonu w celu zmniejszenia stanu zapalnego po implantacji i związanego z tym wzrostu progu stymulacji. Bliższy koniec obudowy Aveir™ służy jako anoda i jest wyposażony w mechanizm dokujący, który współdziała z systemami dostarczania i wycofywania urządzenia.[28] Rewolucyjnym rozwiązaniem wykorzystywanym w stymulatorze Aveir™ jest kontaktowe mapowanie w czasie rzeczywistym, za pomocą którego można ocenić potencjalne miejsce na lokalizację stymulatora w prawej komorze pod kątem wykrywania załamka R, impedancji i wartości progu stymulacji przed aktywną fiksacją, w przeciwieństwie do pasywnej fiksacji w Micra™ TPS.

Tabela 3. Charakterystyka stymulatorów bezelektrodowych

Nazwa	Nanostim™ Leadless Cardiac Pacemaker	Micra™ Transcatheter Pacing System	Aveir™ Leadless Pacing System
Długość [mm]	41.4	25.9	38
Średnica [mm]	5.99	6.7	6.5
Masa [g]	2	2	2.4
Sposób fiksacji urządzenia	Aktywny - Spirala mocująca	Pasywny - 4 nitinolowe haczyki	Aktywny - Spirala mocująca
Sensor modulacji częstości rytmu	Temperatura krwi w prawej komorze serca	3-osiowy akcelerometr	Temperatura krwi w prawej komorze serca
Szacowana żywotność baterii* [lata]	8.5 — 9.8	4.7 — 9.6	10.4

*W zależności od ustawień urządzenia i odsetka stymulacji komory

4.3. Synchronizacja przedsionkowo - komorowa

Głównym ograniczeniem dotychczasowych stymulatorów bezelektrodowych było ograniczenie możliwości stymulacji do нефизиologicznej stymulacji jednojamowej, prawokomorowej (głównie w trybie VVIR) oraz brak możliwości defibrylacji czy terapii antytachyarytmicznej. Z tego powodu ograniczonymi kandydatami do wszczęcia byli najczęściej pacjenci z migotaniem przedsionków z równoczesnym AVB oraz osoby w podeszłym wieku z całkowitym AVB i niskim poziomem aktywności fizycznej.[29] W 2020 roku nastąpił przełom w stymulacji bezelektrodowej, kiedy FDA zatwierdziło udoskonaloną wersję Micra™ AV z synchronizacją przedsionkowo - komorową. Urządzenie to opiera się na możliwości wykrywania i wykrywania skurczu przedsionków za pomocą mechanicznych sygnałów z akcelerometru. Urządzenie rozpoznaje 4 fazy pracy serca: skurcz izowolemiczny i zamknięcie zastawki mitralnej/trójdzielnej (A1), zamknięcie zastawki aortalnej/płucej (A2), bierne napełnianie komór (A3) i skurcz przedsionków (A4). Wykrywanie sygnału A4 przez Micra™ AV może umożliwić synchronizację stymulacji komorowej ze skurczem przedsionków.[30] Kolejne badania ostatecznie potwierdzały skuteczność i bezpieczeństwo ze stosowania Micra™ AV, który znacznie poprawia synchronizację przedsionkowo-komorową i objętość

wyrzutową u pacjentów z rytmem zatokowym i blokiem przedsionkowo - komorowym.[31–33] Micra™ AV znalazła również zastosowanie wśród pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku, potwierdzając tym samym swoje zalety. [34] Głównym problemem przy zastosowaniu tego rodzaju stymulatora jest utrata zdolności do synchronizacji przedsionkowo-komorowej przy rytmach szybszych niż 105 uderzeń na minutę z uwagi na łączenie się składowych A3 i A4. Urządzenie przechodzi wówczas w tryb VVIR, przez co to wydaje się nie być optymalne dla pacjentów z wyjściowym szybkim rytmem serca, a także dla części młodych, bardzo aktywnych fizycznie osób. Ponadto u pacjentów z blokiem całkowitym identyfikacja odpowiednich sygnałów przedsionkowych może być trudna.[35]

Również w stymulatorach Aveir próbuje się zastosować technologię umożliwiającą synchronizację pracy przedsionków i komór. Aveir DR, który wykorzystuje innowacyjną technologię komunikacji, umożliwiającą współpracę 2 wszczepionych bezelektrodowych stymulatorów do prawego przedsionka i prawej komory serca, w celu synchronicznej regulacji pracy serca. Obecna generacja Aveir VR ma technologię umożliwiającą dwujamową komunikację, którą będzie można aktywować w razie potrzeby za pomocą przyszłych aktualizacji oprogramowania. Te rozwiązania czekają jednak na akceptację FDA. [36, 37]

4.4. Sposób implantacji

Sposób implantacji stymulatorów bezelektrodowych jest zbliżony, pomimo różnic w ich budowie. Najpierw urządzenie jest przymocowywane do sterowalnego systemu wprowadzania i przez żyłę udową za pomocą naczyniowej koszulki wprowadzającej o średnicy wewnętrznej 23 French i średnicy zewnętrznej 27 French wprowadzane do prawej komory serca. Po wprowadzeniu do prawej komory za pomocą środka kontrastowego lokalizuje się najlepsze miejsce do implantacji. Optymalnym wydaje się położenie na przegrodzie międzykomorowej, gdzie stymulator wykazuje poprawne parametry elektryczne, a ryzyko perforacji jest niższe, niż w przypadku celowania w wierzchołek i potencjalnego uszkodzenia wolnej ściany komory.[38] W przypadku stymulatora Micra™ TPS, urządzenie mocuje się do mięśnia sercowego za pomocą co najmniej dwóch z czterech haczyków nitinolowych umieszczonych na dystalnym końcu urządzenia, w przypadku Nanostim™ LCP i Aveir za pomocą wkręcającej spirali. Następnie sprawdza się pomiary elektryczne, progi stymulacji, impedancję oraz amplitudę załamka R. Jeśli nie

zostaną osiągnięte optymalne wyniki pomiarów elektrycznych, system można relokować, gdy urządzenie jest nadal podłączone do systemu wprowadzającego. Po ewentualnym ponownym sprawdzeniu odpowiednich parametrów elektrycznych i zamocowaniu urządzenia do wsierdza następuje zwolnienie urządzenia i usunięcie systemu wprowadzającego.[25]

4.5. Bezpieczeństwo i skuteczność stymulatorów bezelektrodowych

Na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, że stymulatory bezelektrodowe są bezpiecznymi urządzeniami, a ryzyko powikłań okołozabiegowych i odległych jest niskie. Wg. badania Duray'a roczne ryzyko istotnych powikłań po stymulatorze Micra™ TPS wyniosło 4%, co stanowi o 48% mniej, niż roczny wskaźnik powikłań w historycznej kohorcie pacjentów z urządzeniami przezżylnymi. Częstość perforacji serca z urządzeniem Micra™ TPS w tej grupie pacjentów wyniosła 1.6%.[39] W badaniu Micra Post-Approval Registry (PAR) wykazano 63% redukcję istotnych powikłań w porównaniu z przezżylnymi stymulatorami oraz ponad 99% skuteczność implantacji urządzeń.[40] W 2-letniej obserwacji prowadzonej przez tego samego autora, w badaniu Micra CED, porównano 6219 pacjentów z bezelektrodowymi stymulatorami i 10212 z klasycznymi przezżylnymi, wykazując, że Micra™ TPS jest związana z 38% zmniejszeniem ilości reinterwencji oraz 31% zmniejszeniem odsetka przewlekłych komplikacji.[41] Groźne powikłania związane z uszkodzeniem zastawki trójdzielnej przy implantacji klasycznych stymulatorów, również zdają się być minimalizowane przy zastosowaniu stymulatorów bezelektrodowych.[42] Stymulatory bezelektrodowe są również bezpieczne, w kontekście przeprowadzania badań obrazowych wykorzystujących fale elektromagnetyczne, takie jak rezonans magnetyczny. Częściowym problemem diagnostycznym mogą być powstające artefakty, wynikające z zakłócania pola magnetycznego przez stymulator znajdujący się w sercu. Rozwiązaniem tego problemu, wydaje się być zastosowanie rezonansu magnetycznego o natężeniu pola 1.5T zamiast 3T, co skutkuje znacznie mniejszą ilością artefaktów.[43, 44] Drugą ważną kwestią, pozostaje wpływ pola magnetycznego na działanie stymulatorów, jednakże m.in. Blessberger i in. oraz Soejima i in. wykazali brak istotnych zmian w progach stymulacji, sensingu, impedancji elektrod, ani żywotności baterii urządzenia u grupy pacjentów ze stymulatorem Micra™ TPS poddanej badaniu rezonansu magnetycznego w kilkumiesięcznej obserwacji.[45, 46] Jednym z potencjalnych problemów może być to, co zrobić ze stymulatorem bezelektrodowym kiedy wyczerpie się w nim bateria.

W takim wypadku można zastosować dwie strategie. Za pomocą systemów usuwania eksplantować urządzenie i wszczepić nowe. Wielokrotnie wykazano, że jest możliwe eksplantowanie stymulatorów tego typu mimo ich wrośnięcia w mięśniówkę serca i pokrycia endotelium.[28, 47, 48] Drugim sposobem może być deaktywacja starego stymulatora i wszczępienie nowego, implantując go w odpowiedniej odległości od poprzedniego, tak by nie doszło do interferencji pomiędzy nimi.[49]

5. ENDOKARDIALNA STYMULACJA LEWOKOMOROWA

Ciekawym rozwiązaniem u pacjentów z nieskuteczną odpowiedzią na leczenie terapią resynchronizującą (CRT) lub z utrudnionym dostępem do zatoki wieńcowej może być zastosowanie systemu WiSE-CRT (EBR Systems, Sunnyvale, CA) ang. *Wireless Stimulation Endocardially for CRT*. To bezelektrodowe urządzenie, służące do stymulacji lewej komory serca, składa się z elektrody odbierającej o wymiarach 9.1x2.7mm, nadajnika wszczepionego w przestrzeń międzyżebrową, który może wykrywać stymulację komory i przesyłać energię za pomocą ultradźwięków do elektrody odbierającej, oraz baterii. Elektroda odbierająca przekształca ultradźwięki w energię elektryczną, co powoduje stymulację lewej komory.[50] W wieloośrodkowym badaniu SELECT-LV (Safety and Performance of Electrodes implanted in the Left Ventricle) wykazano bezpieczeństwo i skuteczność tego urządzenia.[51] W innym badaniu Carabelli i in. wykazali możliwość zastosowania systemu WiSE-CRT w połączeniu z bezelektrodowym stymulatorem serca, tworząc tym samym w pełni bezelektrodowy system do terapii resynchronizującej. W tym badaniu 8 pacjentów ze stymulatorem Micra™ TPS przeszło aktualizację do systemu CRT przy użyciu WiSE-CRT. Zaobserwowano u nich znaczne skrócenie czasu trwania zespołów QRS i poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory.[52]

6. BIOLOGICZNE STYMULATORY

Jednym z głównych problemów stymulatorów klasycznych i bezelektrodowych jest wyładowywanie się w nich baterii i konieczność zabiegów ich wymiany. Jedną z metod przyszłości elektrostymulacji serca będą z pewnością tzw. biologiczne stymulatory serca, które wyeliminowałyby problemy natury czysto technicznej urządzeń wszczepialnych. Biostymulatory można zdefiniować jako jeden lub więcej rodzajów składników komórkowych, które po

wszczepieniu do określonych obszarów serca wytwarzają bodźce elektryczne naśladując tym samym naturalne komórki rozrusznikowe serca. Samowystarczalny stymulator biologiczny powinien się charakteryzować zdolnością do generowania impulsów elektrycznych w sposób spontaniczny i jednocześnie stabilny, zapewniając stymulację która jest jak najbardziej fizjologiczna, nieproarytmogenna i zapewniająca optymalną modulację układu autonomicznego.[53] W celu stworzenia biostymulatora próbuje się różnych metod. Historycznie pierwszą z nich była modulacja genów kodujących receptory β -adrenergiczne w celu ich nadekspresji, co miało przyczynić się do zwiększenia ilości receptorów zdolnych do związania przez endogenne katecholaminy i przez to zwiększenie częstości pracy serca u świń i myszy.[54, 55] W 2002 roku Miake i in. zastosowali pierwszy biologiczny stymulator w sercach świńek morskich. Ich metoda polegała na zmniejszeniu liczby funkcjonalnych kanałów jonów potasowych IK1 w mięśniu sercowym poprzez nadekspresję konstruktu genowego KIR2.1-dominant-negative, należącego do rodziny genów KIR2. W ten sposób zmniejszyli zahamowanie automatyzmu kardiomiocytów komorowych poprzez hamowanie endogennego napływu jonów potasowych przez kanały IK1. Supresja kanałów IK1 ułatwiła wewnętrzną zdolność kardiomiocytów komorowych do spontanicznej depolaryzacji, generując w ten sposób aktywność biologicznego stymulatora.[56] Poza celami genowymi próbowano również przeszczepu komórek zdolnych do generowania impulsów elektrycznych, które mogłyby tym samym spełniać rolę stymulatora. Xue i in. zastosowali ludzkie zarodkowe komórki macierzyste (mogące się zróżnicować w kardiomiocyty), pochodzące z blastocyst, przeszczepiając je do serc świńek morskich i potwierdzili ich zdolność do wytwarzania impulsów elektrycznych w badaniach elektrofizjologicznych.[57] Protze i in. wykazali, że jest możliwa skuteczna przemiana pluripotencjalnych komórek macierzystych w komórki rozrusznikowe węzła zatokowego i zastosowanie ich w celu stymulacji serca u szczurów.[58] Konceptyjnie najnowszą metodą jest zastosowanie transferu genów, kodujących czynniki transkrypcyjne, w celu odtworzenia replik komórek rozrusznikowych. Nadekspresja genu kodującego ludzki zarodkowy czynnik transkrypcyjny TBX18 w kardiomiocytach komorowych promuje konwersję kardiomiocytów do indukowanych komórek węzła zatokowego, które przypominają endogenne komórki rozrusznikowe.[59] Co istotne u zwierząt leczonych za pomocą techniki TBX18 nie zaobserwowano zwiększenia częstości komorowych zaburzeń rytmu lub proarytmogennych zmian repolaryzacji.[60] Pomimo wielu skutecznych prób zastosowania

stymulatorów biologicznych na modelach zwierzęcych, istnieje potrzeba badań z wykorzystaniem tych rozwiązań u ludzi.

6. PODSUMOWANIE

Stymulatory bezelektrodowe przyniosły niewątpliwie przełom w leczeniu pacjentów wymagających stałej stymulacji serca. Coraz doskonalsze urządzenia z nowoczesnymi rozwiązaniami technicznymi odzwierciedlają w coraz większym stopniu fizjologiczne sposoby przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu, co przekłada się na lepsze funkcjonowanie pacjentów i poprawę jakości ich życia. Niezaprzeczalnym trendem jest miniaturyzacja urządzeń wszczepialnych oraz możliwość ich zdalnego monitorowania. Głosem przyszłości pozostają biologiczne stymulatory, które w pełni wyeliminowałyby konieczność implantacji jakichkolwiek urządzeń. Pomimo wielu lat badań nad ich udoskonalaniem i pozytywnych efektów w próbach na zwierzętach, nie są jeszcze gotowe do wprowadzenia do powszechnej praktyki klinicznej. Spodziewamy się, że metoda ta będzie dalej dopracowywana i w następnych latach usłyszymy o kolejnym przełomie w elektrostymulacji serca.

REFERENCJE

- [1] Hoffa M, Ludwig C. Einige neue versuche uber herzbewegung. *Z Ration Med.* 1850;9:107–44.
- [2] Mond HG, Sloman JG, Edwards RH. The First Pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1982;52:278–82. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1982.tb02226.x>.
- [3] DeForge WF. Cardiac pacemakers: a basic review of the history and current technology. *J Vet Cardiol.* 2019 April 1;22:40–50. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2019.01.001>.
- [4] Boink GJJ, Christoffels VM, Robinson RB, Tan HL. The past, present, and future of pacemaker therapies. *Trends Cardiovasc Med.* 2015 November 1;258:661–73. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.02.005>.
- [5] Mond HG, Wickham GG, Sloman JG. The Australian History of Cardiac Pacing: Memories from a Bygone Era. *Heart Lung Circ.* 2012 June 1;216:311–9. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2011.09.004>.

- [6] Lee JZ, Mulpuru SK, Shen WK. Leadless pacemaker: Performance and complications. *Trends Cardiovasc Med.* 2018 February 1;282:130–41. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.08.001>.
- [7] Doyen B, Matelot D, Carré F. Asymptomatic bradycardia amongst endurance athletes. *Phys Sportsmed.* 2019 July 3;473:249–52. PMID: 30640577. <https://doi.org/10.1080/00913847.2019.1568769>.
- [8] Carlson SK, Patel AR, Chang PM. Bradyarrhythmias in Congenital Heart Disease. *Card Electrophysiol Clin.* 2017 June;92:177–87. PMID: 28457234. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2017.02.002>.
- [9] Acharya D, Doppalapudi H, Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* 2015 June;72:283–91. PMID: 26002392. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.03.014>.
- [10] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2022 October 21;4340:3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
- [11] Sathnur N, Ebin E, Benditt DG. Sinus Node Dysfunction. *Card Electrophysiol Clin.* 2021 December;134:641–59. PMID: 34689892. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2021.06.006>.
- [12] Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 July 1;305:265–72. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.07.001>.
- [13] Hasan F, Bogossian H, Lemke B. Akute Bradykardien. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie.* 2020 March 1;311:3–9. <https://doi.org/10.1007/s00399-020-00665-z>.
- [14] Goldberger JJ, Johnson NP, Gidea C. Significance of asymptomatic bradycardia for subsequent pacemaker implantation and mortality in patients >60 years of age. *Am J Cardiol.* 2011 September

- 15;1086:857–61. PMID: 21757182. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.035>.
- [15] Bernstein AD, Camm AJ, Fletcher RD, et al. The NASPE*/BPEG** Generic Pacemaker Code for Antibradyarrhythmia and Adaptive-Rate Pacing and Antitachyarrhythmia Devices. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1987;104:794–9. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1987.tb06035.x>.
- [16] Kozłowski D. Podstawowe wiadomości o stymulatorach serca. *Geriatrics.* 2012;64:254–63.
- [17] Ouali S, Neffeti E, Ghoul K, et al. DDD versus VVIR pacing in patients, ages 70 and over, with complete heart block. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2010 May;335:583–9. PMID: 20015129. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2009.02636.x>.
- [18] Kılıçaslan B, Vatansver Ağca F, Kılıçaslan EE, et al. Comparison of DDD versus VVIR pacing modes in elderly patients with atrioventricular block. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir.* 2012 June;404:331–6. PMID: 22951849. <https://doi.org/10.5543/tkda.2012.33677>.
- [19] Kirkfeldt RE, Andersen HR, Nielsen JC, DANPACE Investigators. System upgrade and its complications in patients with a single lead atrial pacemaker: data from the DANPACE trial. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2013 August;158:1166–73. PMID: 23449923. <https://doi.org/10.1093/europace/eut039>.
- [20] Dębski M, Ulman M, Ząbek A, et al. Lead-related complications after DDD pacemaker implantation. *Kardiol Pol.* 2018;768:1224–31. PMID: 29633234. <https://doi.org/10.5603/KP.a2018.0089>.
- [21] Lin G, Nishimura RA, Connolly HM, Dearani JA, Sundt TM, Hayes DL. Severe symptomatic tricuspid valve regurgitation due to permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator leads. *J Am Coll Cardiol.* 2005 May 17;4510:1672–5. PMID: 15893186. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.037>.
- [22] Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic

- device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*. 2014 May 7;3518:1186–94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf511>.
- [23] Spickler JW, Rasor NS, Kezdi P, Misra SN, Robins KE, LeBoeuf C. Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J Electrocardiol*. 1970 January 1;33:325–31. [https://doi.org/10.1016/S0022-0736\(70\)80059-0](https://doi.org/10.1016/S0022-0736(70)80059-0).
- [24] Bernard ML. Pacing Without Wires: Leadless Cardiac Pacing. *Ochsner J*. 2016;163:238–42. PMID: 27660571.
- [25] Bencardino Gi, Scacciavillani R, Narducci ML. Leadless pacemaker technology: clinical evidence of new paradigm of pacing. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 January 25;232:43. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2302043>.
- [26] Lloyd M, Reynolds D, Sheldon T, et al. Rate adaptive pacing in an intracardiac pacemaker. *Heart Rhythm*. 2017 February 1;142:200–5. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.11.016>.
- [27] Han JJ. The Aveir Leadless Pacing System receives FDA approval. *Artif Organs*. 2022;467:1219–20. <https://doi.org/10.1111/aor.14312>.
- [28] Laczay B, Aguilera J, Cantillon DJ. Leadless cardiac ventricular pacing using helix fixation: Step-by-step guide to implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;343:748–59. <https://doi.org/10.1111/jce.15785>.
- [29] Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2021 September 14;4235:3427–520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
- [30] Garweg C, Splett V, Sheldon TJ, et al. Behavior of leadless AV synchronous pacing during atrial arrhythmias and stability of the atrial signals over time—Results of the MARVEL Evolve subanalysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;423:381–7. <https://doi.org/10.1111/pace.13615>.

- [31] Chinitz L, Ritter P, Khelae SK, et al. Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker: Results from the Micra atrioventricular feasibility studies. *Heart Rhythm*. 2018 September;159:1363–71. PMID: 29758405. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.004>.
- [32] Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, et al. Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 January 1;61:94–106. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.017>.
- [33] Warwas S, Jędrzejczyk-Patej E, Jagosz M, et al. The implantation of AV leadless pacemaker - a case report. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. 2022 October 21;50299:299–301. PMID: 36283012.
- [34] Kowalska W, Bichalski B, Kalarus Z, Średniawa B, Jędrzejczyk-Patej E. Leadless pacemaker implantation in a 102-year old patient – a case report. *W Dobrym Rytmie*. 2020 February 28;453:23–4. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.0500>.
- [35] El-Chami MF, Bhatia NK, Merchant FM. Atrio-ventricular synchronous pacing with a single chamber leadless pacemaker: Programming and trouble shooting for common clinical scenarios. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 February;322:533–9. PMID: 33179814. <https://doi.org/10.1111/jce.14807>.
- [36] Tang JE, Savona SJ, Essandoh MK. Aveir Leadless Pacemaker: Novel Technology With New Anesthetic Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 December 1;3612:4501–4. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.07.021>.
- [37] Ibrahim R, Khoury A, El-Chami MF. Leadless Pacing: Where We Currently Stand and What the Future Holds. *Curr Cardiol Rep*. 2022 October 1;2410:1233–40. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01752-y>.
- [38] Bongiorno MG, Della Tommasina V, Barletta V, et al. Feasibility and long-term effectiveness of a non-apical Micra pacemaker implantation in a referral centre for lead extraction. *EP Eur*. 2019 January 1;211:114–20. <https://doi.org/10.1093/europace/euy116>.

- [39] Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm*. 2017 May;145:702–9. PMID: 28192207. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.01.035>.
- [40] El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, et al. Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control. *Heart Rhythm*. 2018 December 1;1512:1800–7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.005>.
- [41] El-Chami MF, Bockstedt L, Longacre C, et al. Leadless vs. transvenous single-chamber ventricular pacing in the Micra CED study: 2-year follow-up. *Eur Heart J*. 2022 March 21;4312:1207–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab767>.
- [42] Mattson AR, Zhingre Sanchez JD, Iaizzo PA. The fixation tines of the Micra™ leadless pacemaker are atraumatic to the tricuspid valve. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2018 December;4112:1606–10. PMID: 30341813. <https://doi.org/10.1111/pace.13529>.
- [43] Kiblböck D, Reiter C, Kammler J, et al. Artefacts in 1.5 Tesla and 3 Tesla cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with leadless cardiac pacemakers. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 July 5;201:47. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0469-4>.
- [44] Edlinger C, Granitz M, Paar V, et al. Visualization and appearance of artifacts of leadless pacemaker systems in cardiac MRI. *Wien Klin Wochenschr*. 2018 July 1;13013:427–35. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1334-z>.
- [45] Blessberger H, Kiblböck D, Reiter C, et al. Monocenter Investigation Micra® MRI study (MIMICRY): feasibility study of the magnetic resonance imaging compatibility of a leadless pacemaker system. *EP Eur*. 2019 January 1;211:137–41. <https://doi.org/10.1093/europace/euy143>.
- [46] Soejima K, Edmonson J, Ellingson ML, Herberg B, Wiklund C, Zhao J. Safety evaluation of a leadless transcatheter pacemaker for magnetic resonance imaging use. *Heart Rhythm*. 2016 October 1;1310:2056–63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.06.032>.

- [47] Afzal MR, Daoud EG, Cunnane R, et al. Techniques for successful early retrieval of the Micra transcatheter pacing system: A worldwide experience. *Heart Rhythm*. 2018 June 1;156:841–6. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.02.008>.
- [48] Grubman E, Ritter P, Ellis CR, et al. To retrieve, or not to retrieve: System revisions with the Micra transcatheter pacemaker. *Heart Rhythm*. 2017 December 1;1412:1801–6. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.07.015>.
- [49] Sánchez P, Apolo J, San Antonio R, Guasch E, Mont L, Tolosana JM. Safety and usefulness of a second Micra transcatheter pacemaker implantation after battery depletion. *EP Eur*. 2019 June 1;216:885. <https://doi.org/10.1093/europace/euz064>.
- [50] Auricchio A, Delnoy P-P, Regoli F, et al. First-in-man implantation of leadless ultrasound-based cardiac stimulation pacing system: novel endocardial left ventricular resynchronization therapy in heart failure patients. *EP Eur*. 2013 August 1;158:1191–7. <https://doi.org/10.1093/europace/eut124>.
- [51] Reddy VY, Miller MA, Neuzil P, et al. Cardiac Resynchronization Therapy With Wireless Left Ventricular Endocardial Pacing: The SELECT-LV Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 2;6917:2119–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.059>.
- [52] Carabelli A, Jabeur M, Jacon P, et al. European experience with a first totally leadless cardiac resynchronization therapy pacemaker system. *EP Eur*. 2021 May 1;235:740–7. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa342>.
- [53] Valentinuzzi ME. Biological Pacemakers: Still a Dream? *IEEE Pulse*. 2019 September;105:18–9. <https://doi.org/10.1109/MPULS.2019.2937241>.
- [54] Edelberg JM, Aird WC, Rosenberg RD. Enhancement of murine cardiac chronotropy by the molecular transfer of the human beta2 adrenergic receptor cDNA. *J Clin Invest*. 1998 January 15;1012:337–43. PMID: 9435305. <https://doi.org/10.1172/JCI1330>.

- [55] Edelberg JM, Huang DT, Josephson ME, Rosenberg RD. Molecular enhancement of porcine cardiac chronotropy. *Heart Br Card Soc.* 2001 November;865:559–62. PMID: 11602553. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.559>.
- [56] Miake J, Marbán E, Nuss HB. Biological pacemaker created by gene transfer. *Nature.* 2002 September;4196903:132–3. <https://doi.org/10.1038/419132b>.
- [57] Xue T, Cho HC, Akar FG, et al. Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers. *Circulation.* 2005 January 4;1111:11–20. PMID: 15611367. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000151313.18547.A2>.
- [58] Protze SI, Liu J, Nussinovitch U, et al. Sinoatrial node cardiomyocytes derived from human pluripotent cells function as a biological pacemaker. *Nat Biotechnol.* 2017 January;351:56–68. PMID: 27941801. <https://doi.org/10.1038/nbt.3745>.
- [59] Kapoor N, Liang W, Marbán E, Cho HC. Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18. *Nat Biotechnol.* 2013 January;311:54–62. PMID: 23242162. <https://doi.org/10.1038/nbt.2465>.
- [60] Hu Y-F, Dawkins JF, Cho HC, Marbán E, Cingolani E. Biological pacemaker created by minimally invasive somatic reprogramming in pigs with complete heart block. *Sci Transl Med.* 2014 July 16;6245:245ra94-245ra94. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008681>.

STENTY I ICH ZASTOSOWANIE W KARDIOLOGII - HISTORIA ORAZ PRZEGLĄD OD WYNALEZIENIA PO PRZYSZŁE PERSPEKTYWY

Robert Kasza¹, Lidia Ziętek¹, Michał Janik¹,
Jakub Staniszewski¹, Maciej Koźlik²

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii przy Katedrze Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Choroba wieńcowa, ostry zespół wieńcowy, zawał serca - te jednostki chorobowe od wieków były przyczyną śmierci wielu pacjentów. Na przestrzeni wielu lat kardiologia interwencyjna nieustannie wprowadzała nowe innowacje medyczne, które umożliwiły walkę z powyższymi jednostkami chorobowymi, począwszy od pierwszej angioplastyki, umożliwiającej udrożnienie i zwiększenie światła naczyń, idąc przez przeszskórną angioplastykę balonową (POBA), kończąc na stentowaniu naczyń wieńcowych. Ostatnie wspomniane odniosły ogromny sukces i przez ostatnie 30 lat były poddawane modyfikacjom, by znaleźć „złoty środek”. Klasyczne stenty metalowe (ang. *bare metal stent*, BMS) były pierwszymi wprowadzonymi stentami, które niestety miały swoje wady. Pojawił się także nowy problem – restenoza w stencie (ang. *in-stent restenosis*, ISR). Stan ten prowadził do stanu zapalnego i rozrostu neointymy, co powodowało ponowne zamknięcie światła naczynia. W odpowiedzi na BMS naukowcy opatentowali stenty uwalniające leki antyproliferacyjne (ang. *drug eluting stent* DES). Wpłynęły one na proces rozrostu mięśniówki naczyń, zmniejszając tym samym częstotliwość restenoz w stentach, jednak całkowicie go nie wyeliminowały. Pierwsze generacje DES składały się ze szkieletu zbudowanego ze stali nierdzewnej, środka antyproliferacyjnego i nośnika leku. Budowa ta w dalszym ciągu wiązała się z wysokim wskaźnikiem restenozy i trombogenności. Ponadto utrudnione było manewrowanie stentem, a wskaźnik radialności był niekorzystny. Rozwój drugiej generacji

DES przyczynił się do zmniejszenia rozmiarów stentów, zastosowania szkieletów kobalt-chrom oraz platyna-chrom, a także przyniósł możliwość uwalniania nowych leków, tj. pochodnych sirolimusa. Zawierały one również trwalsze powłoki polimerowe. Obecnie cały czas trwają badania nad stentami bioresorbowalnymi, które mogą być skuteczną alternatywą dla DES. Celem poniższej pracy jest przedstawienie rysu historycznego, obejmującego genezę powstawania pierwszych modeli stentów w przeszłości, a także dzieje oraz początki angioplastyki w Polsce. Ponadto praca zawiera opisy poszczególnych generacji stentów i ich zastosowanie w kardiologii zabiegowej oraz możliwe perspektywy stosowania tych implantów w przyszłości do leczenia innych jednostek chorobowych.

Abstract: Coronary artery disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction - these disease entities have been the cause of death of many patients for centuries. Over the years, interventional cardiology has constantly introduced new medical innovations that have made it possible to fight the above diseases, starting with the first angioplasty, which allows to unblock and increase the lumen of the vessels, going through percutaneous balloon angioplasty (POBA), and ending with stenting of the coronary vessels. The latter have been a huge success and have been modified over the last 30 years to find the "golden mean". Classic bare metal stents (BMS) were the first stents to be introduced, but unfortunately they had their drawbacks. A new problem has also emerged – in-stent restenosis (ISR). This condition led to inflammation and neointima hyperplasia, which resulted in re-occlusion of the lumen of the vessel. In response to BMS, scientists patented drug eluting stents (DES). They influenced the process of vascular muscle growth, thus reducing the frequency of restenosis in stents, but did not completely eliminate it. The first generations of DES consisted of a skeleton constructed of stainless steel, an anti-proliferative agent, and a drug carrier. This structure was still associated with a high rate of restenosis and thrombogenicity. In addition, the stent was difficult to maneuver and the radial index was unfavorable. The development of the second generation of DES contributed to the reduction of stent sizes, the use of cobalt-chrome and platinum-chrome frameworks, and the possibility of releasing new drugs, i.e. sirolimus derivatives. They also included more durable polymer coatings. Bioresorbable stents, which may be an effective alternative to DES, are currently being researched. The aim of the following work is to present a historical outline, including the genesis of the first models of stents in the past, as well as the history and beginnings of angioplasty in Poland. In addition, the paper contains descriptions of individual generations of stents and their use in interventional cardiology, as well as possible prospects for using these implants in the future to treat other disease entities.

1. RYS HISTORYCZNY

Już w czasach starożytnych wybitni uczeni próbowali zgłębić tajniki wiedzy z obszaru kardiologii, a dokładniej jednostki chorobowej, jaką była choroba niedokrwienna serca. Jednak nieswoiste objawy tego schorzenia nie wskazywały dokładnie źródła problemu. Z tego powodu jednostka ta była przez nich określana “mediatio mortis” (z łac. przygotowaniem do śmierci). Era nowożytna przywróciła wiarę w dokładniejsze poznanie patogenezy wspomnianej choroby. W 1772 r. Wiliam Heberden podał dokładny opis dolegliwości ze strony naczyń wieńcowych i określił je “angina pectoris” (z łac. dusznica bolesna). Jedenaście lat wcześniej słynny, włoski patomorfolog Giovanni

Battista Morgagni odkrył i opisał „sklerozę naczyń wieńcowych”. Oba te odkrycia potwierdził A. Burns w 1809 r., korelując ze sobą dolegliwości duszniczej bolesnej z miażdżycą tętnic wieńcowych. Obserwacje te przyczyniły się do dalszych badań i chęci poznania etiologii, klasyfikacji i leczenia choroby niedokrwiennej serca, która w XX wieku została uznana za chorobę cywilizacyjną [1,2].

Na przełomie lat 70. i 80. XX wieku Davies, De Wood oraz ich współpracownicy dowiedli, iż zawał serca jest skutkiem zakrzepu w tętnicy wieńcowej. Wszystkim pacjentom zlecali w tym wypadku koronarografię, co pozwoliło jednoznacznie potwierdzić przyczynę zawału, ponieważ u 110 na 125 pacjentów (87%) stwierdzono zator tętnicy wieńcowej w pierwszych 4 godzinach od wystąpienia zawału. Po dłuższym okresie od pojawienia się pierwszych objawów zawału odsetek ten zmniejszył się do 67%. U 59 chorych z angiograficznymi cechami zakrzepu w tętnicy wieńcowej podjęto próbę usunięcia skrzepliny przy użyciu cewnika Fogarty’ego — zabieg ten zakończył się sukcesem tylko w 52 przypadkach (88%) [2–5]. Pierwotnym planem leczenia choroby niedokrwiennej serca, zaproponowanym przez James’a B. Herrick’a, było unieruchomienie pacjenta na okres 14 dni, stała opieka doświadzonego personelu, monitorowanie parametrów życiowych oraz zapisu elektrokardiograficznego (EKG), a także wdrożenie tlenoterapii i leczenia przeciwzakrzepowego z jednoczesnym podaniem morfiny [2,6,7]. Większość metod opisanych przez Herrick’a jest stosowanych po dzień dzisiejszy.

Kolejnymi etapami postępowania w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, zaproponowanymi przez Petera R. Maroko, było wdrożenie β -adrenolityków i nitratów do leczenia [2,8]. Na podstawie wcześniejszych odkryć w 1979 roku Rentrop i współpracownicy wprowadzili do leczenia leki fibrynolityczne, które szybko zyskały na popularności [2,9–11]. Jednakże po wielu latach stosowania fibrynolityków, zauważono liczne działania niepożądane, m.in. krwotoki czy udary mózgu. Z tego powodu wprowadzono nową formę leczenia, jaką stała się angioplastyka. Wspomnianą metodę zabiegową po raz pierwszy opisali w 1964 roku Charles Theodore Dotter i Melvin P. Judkins, zaś pierwsze zabiegi udroźniania tętnic wieńcowych u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną wykonał w 1977r. Gruntzig i jego współpracownicy. Kilka lat później Meyer, Williams i ich współpracownicy zastosowali tę metodę u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną [2,12–16]. W 1979 r. Rentrop kontynuował leczenie wspomnianej jednostki chorobowej angioplastyką i jako pierwszy użył przewodnika, którym udrażniano tętnicę w zawale serca. Kilka lat później efekty leczenia angioplastyką balonową w zawale serca opisał

Hartzler i jego zespół. Skuteczność procedury szacowało się na ponad 90% [2,17,18]. Dzięki wszystkim tym odkryciom leczenie choroby niedokrwiennej serca stało się rutyną, a dziedziny kardiologii interwencyjnej czy kardiochirurgii zyskiwały coraz większą popularność i prężnie się rozwijały.

2. ANGIOPLASTYKA W POLSCE

W Polsce zagadnienia z kardiologii inwazyjnej były stopniowo wprowadzane w latach 50-70. XX wieku, jednakże dynamiczny rozwój tej dziedziny nastąpił z chwilą rozpoczęcia zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI). Pierwszy taki zabieg został wykonany w Warszawie przez Witolda Rużyłło w 1981 r. Od tego czasu liczba wykonanych procedur stopniowo się zwiększała, osiągając liczbę ponad 5 tys. w 1997 r., co wiązało się ze zwiększeniem liczby przeprowadzanych koronarografii u chorych pacjentów. Dzięki tym wydarzeniom w 1993 r. w Szczecinie podjęto decyzję o założeniu sekcji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), które początkowo liczyło 88 członków. Obecnie liczba ta zwiększyła się do 376.

Powstanie PTK oraz wzrost wykonywanych zabiegów koronarografii i PCI przyczyniły się do powstania wielu nowych pracowni kardiologii interwencyjnej oraz wykształcenia większej liczby personelu medycznego. Umożliwiło to również otwarcie pracowni kardioangiograficznych, w których pełniony jest 24-godzinny dyżur dla chorych z Ostrem Zespołem Wieńcowym (OZW). „Jak wynika z raportu Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych, w 2016 roku całodobowy dyżur hemodynamiczny pełniło około 150 pracowni (1 pracownia na 239 000 ludności), w których pracowało 622 operatorów” [2]. PTK opisuje, że „jest to z pewnością jeden z największych, o ile nie największy sukces kardiologii interwencyjnej w Polsce w ostatnich latach” [19–22].

Ogromny wpływ na rozwój angioplastyki w kraju miało spotkanie dyrektorów Kas Chorych oraz kardiologów interwencyjnych z całej Polski, które miało miejsce 20. lutego 2001 roku na Górnym Śląsku w Zabrze. Prof. Marian Zembala – ówczesny dyrektor Śląskiego Centrum Chorób Serca (SCCŚ) w Zabrze, zespół III Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii SCCŚ oraz dr Andrzej Sośnierz - dyrektor Śląskiej Kasy Chorych przedstawili sposób finansowania PCI w zawałe serca, który obowiązywał w województwie śląskim. Umożliwiło to organizację postępu w leczeniu zawału serca i zmniejszenie odsetka śmiertelności 30-dniowej z 15% w 2004 roku do 9,8% w 2015

i śmiertelności rocznej odpowiednio: z 24% do 18,5% [23].

Historycznym momentem polskiej kardiologii interwencyjnej była koronarografia przeprowadzona po raz pierwszy w Polsce w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (WUM) przez dr Krzysztofa Putkiewicza oraz dr Andrzeja Zielińskiego. Ci sami doktorzy w 1999 r. w ramach działania I Kliniki i Katedry Kardiologii WUM wszczepili pierwszy w Polsce stent wewnątrzwieńcowy Palmaz-Schatz [24]. Podobnym sukcesem mogą pochwalić się polscy lekarzy ze Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, którzy po raz pierwszy w kraju wykonali zabieg implantacji stentu uwalniającego lek (ang. *drug eluting stents*, DES) używanego do leczenia dużych naczyń wieńcowych. Użyty przez nich stent należał do nowych stentów o większych rozmiarach (4,5mm oraz 5mm), które stanowiły przyszłość leczenia pacjentów ze zwężeniami w tętnicach wieńcowych oraz w żylnych pomostach aortalno-wieńcowych o większych średnicach [25].

Niestety biorąc pod uwagę realia ekonomiczne w Polsce, stosowanie DES jest aktualnie wskazane tylko w sytuacjach zwężeń takich naczyń, jak pień lewej tętnicy wieńcowej, bliższy i środkowy segment gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, bliższy segment dominującej prawej tętnicy wieńcowej lub jedyna funkcjonalna czynna tętnica wieńcowa. Ponadto wykorzystywany jest także przy leczeniu nawracającej restenozy w stencie w sytuacji, gdy zabieg brachyterapii jest niemożliwy do wykonania oraz w przypadku przeskórnej rewaskularyzacji u pacjentów z wielonacyniową chorobą wieńcową [26].

2.1. Rewaskularyzacja

Założeniem dla zabiegów udroźnienia naczyń krwionośnych, zarówno dzięki zabiegom PCI, jak i pomostowania aortalno-wieńcowego, jest ustąpienie dolegliwości dławicowych, przywrócenie prawidłowego ukrwienia mięśnia sercowego oraz zmniejszenie częstości kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zgony, zawały serca czy konieczność wykonywania kolejnych zabiegów rewaskularyzacji. Wszystkie te działania mają na celu wydłużyć czas życia chorego. Zabiegi te są wykonywane w sytuacjach, kiedy leczenie farmakologiczne nie przynosi skutków lub rezultaty leczenia nie są wystarczająco zadowalające oraz u pacjentów, u których występuje asymptotyczne niedokrwienie mięśnia sercowego.

Niestety badania porównujące wyniki leczenia choroby wieńcowej za pomocą klasycznej angioplastyki lub operacji wskazują na porównywalne

przeżycie w obu grupach i liczbę nowych incydentów sercowych z przewagą u grupy chorych poddanych zabiegom angioplastyki. Szacuje się u nich także około 3,5-4-krotnie mniejszy odsetek restenozy i ponownych rewaskularyzacji. W badaniu ARTS I na korzyść chirurgii przemawia jedynie mniejszy odsetek ponownych rewaskularyzacji, szczególnie u chorych na cukrzycę. Z kolei badania ERACI II i AWESOME przynoszą ważne informacje na temat częstości zgonów i zawałów serca w 1,5-3 letnim przeżyciu po leczeniu operacyjnym oraz klasycznym stentowaniu. Niestety nie stwierdzono różnic w tym temacie, co skłoniło do dalszych obserwacji pacjentów poddanych badaniom. W efekcie, opublikowane w 2004r. 6-miesięczne wyniki badania ARTS II, SIRIUS i TAXUS IV jednoznacznie pokazały, że stenty uwalniające rapamycynę (Cypher, Cordis, Johnson&Johnson Co) zmniejszają częstość ponownych rewaskularyzacji u pacjentów poddanych PCI. Potwierdzenie oczekiwań, stawianym stentom uwalniającym leki, mają przynieść w najbliższej przyszłości duże szanse dla badań z randomizacją SYNTAX i FREEDOM [26,27].

3. STENTY W ZABIEGACH PCI

“Na przestrzeni lat odsetek zabiegów ze stentami systematycznie zwiększał się, co odzwierciedlało tendencje światowe i w roku 2004 odsetek ten osiągnął 83% w stosunku do wszystkich wykonanych zabiegów PCI” [19]. Początkowo zabieg angioplastyki polegał wyłącznie na wprowadzeniu cewnika zakończonego balonikiem w miejsce zwężenia naczyń wieńcowych serca.

Obecnie istnieją trzy sposoby podejścia: przezpromieniowe, przezudowe i przezramienne. Pierwsze z nich jest najczęściej wybierane przez lekarzy ze względu na mniejsze ryzyko powikłań krwotocznych i urazów nerwowo-naczyniowych oraz łatwiejszy dostęp do naczyń [16,28]. Po nakłuciu tętnicy wprowadzana jest rurka ze sztuczną zastawką tzw. koszulką naczyniową. Przy pomocy tej rurki wprowadza się następnie dwa cewniki: cewnik prowadzący oraz cewnik dodatkowy, ukierunkowany za miejsce zwężenia lub zamknięcia światła naczynia wieńcowego. Przy ich pomocy wprowadzany jest właściwy cewnik z balonem, który po wypełnieniu pod ciśnieniem kilku atmosfer mieszaniną soli fizjologicznej i kontrastu rozszerza przewężone miejsce naczynia w mechanizmie kompresji blaszki miażdżycowej oraz rozciągnięcia ścian naczynia [15,28,29].

Niestety nawet i ten sposób nie był perfekcyjny, ponieważ piętą achillesową angioplastyki balonowej było zamknięcie światła naczynia w pewnym odstępie czasowym od zabiegu tylko w 5-10% przypadkach. Długoterminowo

dochodziło do większych reokluzji, co wymagało ponownego przeprowadzenia zabiegu. W dodatku ciśnienie wywierane przez balonik na ściany naczyń często powodowało rozwarstwianie się ich ścian.

Niepożądane skutki, takie jak perforacje ścian naczyń, krwawienia czy częste reokluzje doprowadziły do opracowania w latach 80. XX wieku metalowych stentów wieńcowych, które działały jako rusztowanie podtrzymujące naczynie. Jak wykazało badanie opublikowane w *American Heart Journal*, wskaźnik reokluzji po umieszczeniu stentu zmalał z 5-16% do 0-6% [28,30]. Jednakże one również posiadały pewne wady i nosiły ze sobą wiele powikłań [15,31–33].

3.1. Pierwsze stenty BMS

Stentem nazywamy implant medyczny stosowany do utrzymania światła poszerzonych naczyń krwionośnych lub narządów rurowych. Ma on kształt walca i strukturę cienkiej siateczki. Pierwsze samorozprężające, metalowe stenty (ang. *bare metal stents*, BMS) zaczęli implantować w 1986 r. Jacques Puel w Tuluzie i Ulrich Sigwart w Lozannie, w celu stabilizacji efektu endoplastyki balonowej w naczyniach obwodowych i wieńcowych. Stenty te wykonane były ze stali nierdzewnej i nazywane były „Wallstents” od nazwiska ich wynalazcy Hansa Wallsténa. Niestety ten rodzaj stentów wiązał się z występowaniem dużej ilości przypadków następczej zakrzepicy naczyń wieńcowych [15,33].

Zaczęto więc stosować stenty, które należało rozprężyć w świetle naczynia przy pomocy balonika, jednakże i to nie przyniosło oczekiwanego efektu. Pojawiła się nowa jednostka kliniczna zwana restenozą w stencie (ang. *in-stent restenosis*, ISR). ISR to ponad 50% zwężenie wewnątrz lub w bezpośrednim sąsiedztwie wcześniej stentowanego obszaru. Gdy dochodziło do pojawienia się klinicznych objawów z przyczyn wystąpienia ISR, należało wykonać koronarografię i zależnie od skali restenozy zaproponowanej przez Mehrana (wyróżnił 4 klasy: I ogniskowa, II rozlana, III proliferacyjna, IV całkowita okluzja naczyń w obrębie stentu) powtórnie rewaskularyzować naczynie [34]. Uznaje się, że konieczność powtórnej rewaskularyzacji naczynia docelowego wynosi 19% dla restenozy klasy I, 35% dla klasy II, 50% dla klasy III i 83% dla klasy IV [33]. Podczas wszczepienia stentu powstawał stan zapalny, czego skutkiem było odkładanie się fibryny, migracja miofibroblastów, a proliferacja nowej błony wewnętrznej, co skutkowało rozrostem neointymy. Dochodziło również do tworzenia się nowej blaszki miażdżycowej, tzw. neomiażdżycy.

Prospektywne badanie kohortowe obejmujące 10004 pacjentów wykazało, iż obecność restenozy w angiografii kontrolnej po wszczępieniu stentu stanowiła wskaźnik śmiertelności w ciągu 4 najbliższych lat. Długoterminowa obserwacja pacjentów z BMS wykazała, że około 30% pacjentów doświadczyło przerostu neointymy i restenozy w stencie [16,31–35].

3.2. Stenty uwalniające lek

W odpowiedzi na wysoki wskaźnik restenozy, zaczęto stosować stenty uwalniające leki (ang. *drug-eluting stents*, DES). Celem DES było ogólnoustrojowe podawanie środków przeciwzapalnych, środków antyproliferacyjnych i powłok powierzchniowych stentów. DES pierwszej generacji składa się z trzech komponentów: metalowy szkielet stentu tworzony ze stali nierdzewnej (element ten w pewnym stopniu utrudniał manewrowanie tak dużymi stentami w małych, zwapnionych naczyniach), środek antyproliferacyjny hamujący rozrost mięśni gładkich oraz nośnik leku.

Pomimo późniejszej restenozy, wczesna zakrzepica jest bardzo powszechnym zjawiskiem przy DES. Jednakże metaanalizy i przeglądy systematyczne dowodzą, iż wczesna generacja DES CYPHER uwalniająca syrolimus (ang. *sirolimus-eluting stent*, SES) i TAXUS uwalniająca paklitaksel (ang. *paclitaxel-eluting stent*, PES) minimalizują ryzyko opóźnionej zakrzepicy. Syrolimus okazał się skuteczniejszy w walce z restenozą, dlatego nowe generacje DES opierały się głównie na wykorzystaniu go oraz jego analogach, takich jak: ewerolimus, zotarolimus, biolimus lub novolimus.

Pierwszy implant DES wykonał w 1999r. J. Eduardo Sousa w Sao Paulo. Do badania włączono 45 pacjentów i wszczępiono im DES CYPHER. Wyniki zabiegu ukazały minimalną proliferację neointymy w stencie w czasie 12-miesięcznej obserwacji. Kolejne badanie DES SYRIUSZ do którego włączono 1058 pacjentów wykazało znacznie niższe wskaźniki rewaskularyzacji i mniejszą liczbę poważnych niekorzystnych czynników sercowo-naczyniowych. Oba rodzaje stentów uwalniające syrolimus i paklitaksel były klinicznie testowane i zatwierdzane do użytku.

W niżej przedstawionych tabelach znajdują się wyniki doświadczeń przeprowadzanych na badanych stentach. Z randomizowanych badań opisujących i porównujących stenty BMS, PES oraz SES możemy zaobserwować największy spadek incydentów sercowo-naczyniowych, zakrzepicy w stencie, zawałów mięśnia sercowego, ponownych zabiegów rewaskularyzacji oraz śmierci

na korzyść SES, nieco mniejszy na korzyść PES, zaś BMS ma we wspomnianych przypadkach najwyższe wskaźniki [15,35–38].

Tabela 1. Podsumowanie głównych randomizowanych badań SES w porównaniu z BMS w różnych warunkach klinicznych [38]

Trial or First Author (Ref. #)	No. of Patients	Clinical Setting	Follow-Up, Months	In-Stent Late Loss (SES vs. BMS)	Binary In-Stent Restenosis (SES vs. BMS), %	MACE (SES vs. BMS), %	Death (SES vs. BMS), %	MI (SES vs. BMS), %	TLR (SES vs. BMS), %	Deflits/Probable ST (SES vs. BMS), %
RAVEL (42,46)	SES (n = 120) vs. BMS (n = 118)	Elective simple lesions	6*/12†	0.01 vs. 0.80†	0.0 vs. 26.6†	6.8 vs. 28.8†	1.7 vs. 1.7	3.3 vs. 4.2	0.0 vs. 23.7†	0.0 vs. 1.7
			60	NA	NA	26.8 vs. 35.2§	12.1 vs. 7.1	8.9 vs. 6.9	10.3 vs. 26.0†	1.7 vs. 2.5
C-SIRIUS (47)	SES (n = 50) vs. BMS (n = 50)	Canadian approval trial	8*/9†	0.12 vs. 1.02†	0.0 vs. 45.5†	4.0 vs. 18.0	0.0 vs. 0.0	2.9 vs. 4.0	4.0 vs. 18.0†	2.0 vs. 2.0
E-SIRIUS (48)	SES (n = 175) vs. BMS (n = 177)	Elective long lesions, small vessels, overlapped stents	8*/9†	0.20 vs. 1.05†	3.9 vs. 41.7†	8.0 vs. 22.6†	1.1 vs. 0.6	4.6 vs. 2.3	4.0 vs. 20.9†	1.1 vs. 0.0
SIRIUS (43,45)	SES (n = 163) vs. BMS (n = 159)	U.S. pivotal approval trial	8*/12†	0.17 vs. 1.00†	3.2 vs. 35.4†	8.3 vs. 33.2†	1.3 vs. 0.8	3.0 vs. 4.2	4.9 vs. 20.2†	0.4 vs. 1.1
			60	NA	NA	20.3 vs. 33.5†	8.4 vs. 8.4	6.2 vs. 6.5	9.4 vs. 24.2†	1.2 vs. 1.8
DIABETES (49,51)	SES (n = 80) vs. BMS (n = 80)	Diabetes	9*/24†	0.09 vs. 0.67†	3.9 vs. 31.7†	12.8 vs. 43.3†	2.6 vs. 3.9†	3.8 vs. 6.8	7.7 vs. 35.0†	3.8 vs. 25.8†
			48	NA	NA	NA	4.3 vs. 6.9†	4.1 vs. 10.4	8.1 vs. 37.1†	3.9 vs. 3.8
DESSERT (52)	SES (n = 75) vs. BMS (n = 75)	Diabetes	8*/12†	0.14 vs. 0.96†	3.6 vs. 38.8†	22.1 vs. 44.0†	4.4 vs. 2.9	16.2 vs. 20.0	5.9 vs. 30.0†	1.4 vs. 1.5
SCORPUS (53)	SES (n = 98) vs. BMS (n = 102)	Diabetes	8*/12†	0.22 vs. 0.99†	8.8 vs. 42.1†	NA	5.3 vs. 4.1	4.3 vs. 6.2	5.3 vs. 21.1†	2.1 vs. 2.1
Diaz de la Lanza et al. (54)	SES (n = 60) vs. BMS (n = 60)	STEMI	12	NA	NA	6.7 vs. 11.1	5.0 vs. 3.6	6.7 vs. 5.4	0.0 vs. 5.7**	3.4 vs. 1.8†
			36	NA	NA	NA	1.3 vs. 2.6	5.7 vs. 9.2	3.2 vs. 11.2§	1.3 vs. 2.0
MISSION (55,56)	SES (n = 158) vs. BMS (n = 152)	STEMI	9*/12†	0.19 vs. 0.96†	2.3 vs. 22.6†	NA	4.4 vs. 6.6	7.6 vs. 11.2	6.3 vs. 12.5	3.1 vs. 2.0
			12	NA	NA	NA	11.1 vs. 24.4§	4.4 vs. 6.7	3.3 vs. 14.4§	0.0 vs. 11.1†
PASO (57,58)	SES (n = 90) vs. BMS (n = 90)	STEMI	48	NA	NA	36.3 vs. 22.1§	7.8 vs. 12.2	8.9 vs. 13.1	5.6 vs. 21.1†	1.1 vs. 2.2†
SESAMI (59,60)	SES (n = 160) vs. BMS (n = 160)	STEMI	12	0.18 vs. 0.85§	9.3 vs. 21.3§	6.8 vs. 16.8§	1.8 vs. 4.3	1.8 vs. 1.8	4.3 vs. 11.2§	1.2 vs. 0.6†
			36	NA	NA	12.7 vs. 21.0§	3.2 vs. 5.0	2.5 vs. 2.5	7.0 vs. 13.5§	1.9 vs. 1.3†
STRATGIV (61,62)	SES (n = 87) vs. BMS (n = 88)	STEMI	8	0.22 vs. 0.60†	7.5 vs. 28§	18.4 vs. 31.8§	8.0 vs. 9.1	6.5 vs. 9.1	5.7 vs. 20.5†	0.0 vs. 2.3†
			60	NA	NA	29.9 vs. 43.2	18.0 vs. 16.0	22.0 vs. 25.0	10.3 vs. 26.5†*	7.0 vs. 8.0†
			48	NA	NA	NA	2.3 vs. 2.2	1.1 vs. 1.4	5.6 vs. 13.4†	2.4 vs. 3.6
TYPHOON (63,64)	SES (n = 356) vs. BMS (n = 357)	STEMI	8*/12†	0.14 vs. 0.83†	3.5 vs. 20.3§	5.9 vs. 14.6†	4.0 vs. 6.4	4.8 vs. 4.0	7.2 vs. 15.2§	4.4 vs. 4.8
			48	NA	NA	36.3 vs. 22.4§**	2.8 vs. 2.0	4.6 vs. 2.8	7.2 vs. 18.8†*	0.8 vs. 0.4
Frèche et al. (65)	SES (n = 250) vs. BMS (n = 250)	Elective atherosclerosis	6*/12†	0.14 vs. 0.94†	8.3 vs. 25.5†	13.6 vs. 22.4§**	3.9 vs. 4.0	4.6 vs. 4.0	7.2 vs. 15.2§	0.8 vs. 0.4
FRISON II (66,68)	SES (n = 100) vs. BMS (n = 100)	Chronic total occlusion	6*/12†	0.05 vs. 1.09†	7.0 vs. 36.0†	5.0 vs. 24.0†	0.0 vs. 1.0	2.0 vs. 3.0	5.0 vs. 21.0†	2.0 vs. 0.0†
			60	NA	NA	12.0 vs. 36.0†	5.0 vs. 5.0	8.0 vs. 7.0	12.0 vs. 30.0†	8.0 vs. 3.0†
GISSOC II/OISE (69)	SES (n = 78) vs. BMS (n = 74)	Chronic total occlusion	8*/24†	0.20 vs. 1.57†	8.2 vs. 67.1†	17.6 vs. 50.0†	2.7 vs. 1.3	2.7 vs. 1.1	8.1 vs. 44.9†	1.4 vs. 1.3
SES-SMART (70,71)	SES (n = 129) vs. BMS (n = 128)	Small vessels	8	0.16 vs. 0.90†	4.9 vs. 49.1†	9.3 vs. 33.1§§	0.0 vs. 1.6	1.6 vs. 7.8†	7.0 vs. 21.5†	0.8 vs. 3.1†
			24	NA	NA	12.6 vs. 33.1§§	0.8 vs. 3.9	1.6 vs. 10.2§	7.9 vs. 29.9†	0.8 vs. 3.1†
SCANDSTENT (72,73)	SES (n = 163) vs. BMS (n = 159)	Complex disease	6*/7†	0.02 vs. 1.01†	2.0 vs. 30.8†	4.3 vs. 29.9†	0.6 vs. 0.6	1.2 vs. 3.1	2.5 vs. 29.3†	0.6 vs. 3.8
			36	NA	NA	12.3 vs. 37.6†	5.6 vs. 1.9	3.7 vs. 9.6	4.9 vs. 33.8†	1.2 vs. 4.4
RRISC (74,75)	SES (n = 38) vs. BMS (n = 37)	Saphenous vein grafts	6	0.38 vs. 0.79§	11.3 vs. 30.6§	15.8 vs. 29.7	2.6 vs. 0.0	2.6 vs. 0.0	5.3 vs. 21.6†	0.0 vs. 0.0
			32	NA	NA	57.9 vs. 40.5	28.9 vs. 0.0†	18.4 vs. 8.4	23.7 vs. 29.7	5.0 vs. 0.0†

Tabela 2. Podsumowanie głównych randomizowanych badań PES w porównaniu z BMS w różnych warunkach klinicznych [38]

Trial or First Author (Ref. #)	No. of Patients	Clinical Setting	Follow-Up, Months	In-Stent Late Loss (PES vs. BMS)	Binary In-Stent Restenosis (PES vs. BMS), %	MACE (PES vs. BMS), %	Death (PES vs. BMS), %	MI (PES vs. BMS), %	TLR (PES vs. BMS), %	Deflits/Probable ST (PES vs. BMS), %
TAXUS (82)	PES (n = 31) vs. BMS (n = 30)	Simple lesions	6*/12†	0.36 vs. 0.71	0.0 vs. 10.4	3.3 vs. 10.0†	0.0 vs. 0.0	0.0 vs. 0.0 (Narrow only)	0.0 vs. 10.0§	0.0 vs. 0.0
TAXUS-II Slow release (83,84)	PES (n = 131) vs. BMS (n = 136)	Simple lesions	6*/12†	0.31 vs. 0.79†	2.3 vs. 17.9†	10.9 vs. 22.0†§	0.0 vs. 1.5	2.4 vs. 5.3	4.7 vs. 12.9†	0.7 vs. 0.0**
			60	NA	NA	20.4 vs. 27.6††	2.4 vs. 1.5††	4.7 vs. 7.1	10.3 vs. 18.4†	2.7 vs. 0.8**
TAXUS-II Moderata release (83,84)	PES (n = 135) vs. BMS (n = 134)	Simple lesions	6*/12†	0.30 vs. 0.77†	4.7 vs. 20.2†	9.9 vs. 21.4†§	0.0 vs. 0.0	3.8 vs. 5.4	3.8 vs. 16.0†	0.7 vs. 0.0**
			60	NA	NA	15.1 vs. 27.6††	1.6 vs. 1.5††	5.3 vs. 7.1	4.5 vs. 18.4†	1.7 vs. 0.8**
TAXUS-IV (85,86)	PES (n = 662) vs. BMS (n = 662)	Pivotal approval trial	9	0.39 vs. 0.92†	5.5 vs. 24.4†	8.5 vs. 16.0†††	2.4 vs. 2.2	3.5 vs. 3.7	3.0 vs. 11.3††	0.8 vs. 1.1
			60	NA	NA	24.0 vs. 32.0†††	10.0 vs. 11.2	7.2 vs. 7.4	9.1 vs. 20.5††	2.1 vs. 2.3
TAXUS-V (87,88)	PES (n = 577) vs. BMS (n = 579)	Complex lesions	9	0.49 vs. 0.90†	13.7 vs. 31.9†	15.0 vs. 21.2†††	0.5 vs. 0.9†	5.4 vs. 4.6	8.6 vs. 15.7††	0.7 vs. 0.7**
			60	NA	NA	NA	10.2 vs. 8.5	9.3 vs. 6.9†	17.0 vs. 23.2††	2.4 vs. 1.5†
TAXUS-VI (89,90)	PES (n = 219) vs. BMS (n = 227)	Long complex lesions	9	0.39 vs. 0.99†	9.1 vs. 32.9†	16.4 vs. 22.5	0.0 vs. 0.9†	6.8 vs. 6.2	6.6 vs. 18.9†	0.5 vs. 0.9**
			60	NA	NA	31.3 vs. 27.8††	2.8 vs. 3.2††	11.2 vs. 8.2	14.6 vs. 21.4†	0.9 vs. 0.9**
HORIZONS-AMI (91,92)	PES (n = 2,257) vs. BMS (n = 749)	STEMI	13*/12†	0.41 vs. 0.82†	8.2 vs. 21.0†	8.0 vs. 7.9§§	3.5 vs. 3.5	3.6 vs. 4.4	4.3 vs. 7.2††	3.1 vs. 3.3
			24	NA	NA	11.0 vs. 11.2§§	4.3 vs. 5.2	5.7 vs. 6.1	6.8 vs. 11.6††	4.1 vs. 4.1
PASO (57,58)	PES (n = 90) vs. BMS (n = 90)	STEMI	12	NA	NA	11.1 vs. 24.4†	4.4 vs. 6.7	3.3 vs. 6.7	4.4 vs. 14.4†	1.1 vs. 1.1†
			48	NA	NA	21.1 vs. 36.7†	8.9 vs. 12.2	7.8 vs. 13.3	6.7 vs. 21.1†	1.1 vs. 2.0†
PASSION (93,96)	PES (n = 310) vs. BMS (n = 309)	STEMI	12	NA	NA	8.8 vs. 12.8†††	4.6 vs. 6.5	1.7 vs. 2.0	5.3 vs. 7.8	1.4 vs. 2.0†
			60	NA	NA	18.3 vs. 22.0†††	8.9 vs. 11.5††	6.5 vs. 4.3	7.3 vs. 10.5	3.9 vs. 3.4
Egils et al. (96)	PES (n = 53) vs. BMS (n = 50)	UPLMS	6	0.22 vs. 0.60†	5.7 vs. 22.0†	13.2 vs. 30.0	1.9 vs. 2.0	9.4 vs. 14.0	1.9 vs. 16.0†	0.0 vs. 0.0

Tabela 3. Podsumowanie głównych randomizowanych badań SES w porównaniu z PES w różnych warunkach klinicznych [38]

Trial (Ref. #)	No. of Patients	Clinical Setting	Follow-Up, Months	In-Stent Late Loss (SES vs. PES), mm	Binary In-Stent Reactions (SES vs. PES), %	MACE (SES vs. PES), %	Death (SES vs. PES), %	MI (SES vs. PES), %	TLR (SES vs. PES), %	Deflute/Probable ST (SES vs. PES), %
DES-DIABETES (102,103)	SES (n = 200) vs. PES (n = 200)	Diabetic patients	9	0.13 vs. 0.53*	3.4 vs. 18.2*	2.0 vs. 8.0†	0.0 vs. 0.5	0.5 vs. 0.5	2.0 vs. 7.5†	0.5 vs. 0.0
ISAR-DIABETES (104)	SES (n = 125) vs. PES (n = 125)	Diabetic patients	9	0.19 vs. 0.46*	4.9 vs. 13.0†	NA	3.2 vs. 4.8	4.0 vs. 2.4	6.4 vs. 12.0	0.0 vs. 0.1
REALITY (105)	SES (n = 701) vs. PES (n = 685)	Unselected	82/125‡	0.09 vs. 0.31*	7.0 vs. 8.3	10.7 vs. 11.4‡	2.3 vs. 1.3	5.1 vs. 6.0	6.0 vs. 6.1	0.7 vs. 1.9‡
SIRTAX (106,107)	SES (n = 503) vs. PES (n = 509)	Unselected	82/95‡	0.12 vs. 0.25*	3.2 vs. 7.5†	6.2 vs. 10.8‡#	1.0 vs. 2.2	2.8 vs. 3.5	4.8 vs. 8.3‡#	2.0 vs. 1.8
SOFT-OUT II (108)	SES (n = 1,066) vs. PES (n = 1,065)	Unselected	60	0.30 vs. 0.37	NA	21.3 vs. 24.2	10.9 vs. 9.4	6.6 vs. 6.9	14.9 vs. 17.9	4.6 vs. 4.1
TAXI (109,110)	SES (n = 102) vs. PES (n = 100)	Unselected	36	NA	NA	10.0 vs. 11.6‡**	3.8 vs. 3.9	4.2 vs. 5.1	4.5 vs. 5.9	2.6 vs. 2.8
PROSIT (111,112)	SES (n = 154) vs. PES (n = 154)	STEMI	62/125‡	0.19 vs. 0.43‡	5.0 vs. 12.0	5.8 vs. 11.7 (+ST)	3.2 vs. 5.8	0.0 vs. 1.9	2.6 vs. 6.5	0.0 vs. 1.3‡
ISARLEFT MAIN (113)	SES (n = 305) vs. PES (n = 302)	UPLMS	6-82/245‡	NA	19.4 vs. 16.0	20.6 vs. 21.3	8.7 vs. 10.4	4.6 vs. 5.4	10.7 vs. 9.2	1.0 vs. 0.0‡
LONGDES II (114)	SES (n = 250) vs. PES (n = 250)	Long lesions	6	0.09 vs. 0.45*	2.9 vs. 11.7‡	12.0 vs. 17.2	0.8 vs. 0.0	8.8 vs. 10.8	2.4 vs. 7.2‡	0.8 vs. 0.0‡
ISAR-SMART 3 (115)	SES (n = 180) vs. PES (n = 180)	Small vessels, nondiabetic	6-82/125‡	0.25 vs. 0.56*	8.0 vs. 14.9‡	5.0 vs. 5.6 (Death/MI)	1.7 vs. 2.2	3.9 vs. 3.3	6.6 vs. 14.7‡	0.0 vs. 0.0 (30 days)
ISAR-DESIRE (116)	SES (n = 100) vs. PES (n = 100)	In-stent restenosis	6	0.10 vs. 0.26†	11.0 vs. 18.5	NA	2.0 vs. 1.0	1.0 vs. 2.0	8.0 vs. 19.0†**	NA
ISAR-DESIRE 2 (117)	SES (n = 225) vs. PES (n = 225)	SES In-stent restenosis	6-82/125‡	0.40 vs. 0.38	19.0 vs. 20.6	20.4 vs. 19.6	3.4 vs. 4.5	2.7 vs. 1.8	16.6 vs. 14.6	0.4 vs. 0.4‡†

Tabela 4. Wskaźniki zgonów, zawałów serca (MI) i rewaskularyzacji (TLR) z ostatnich meta-analiz DES w porównaniu z BMS [38]

First Author (Ref. #)	Number of Patients	Longest Follow-Up, yrs	Death (DES vs. BMS)	MI (DES vs. BMS)	TLR (DES vs. BMS)
SES vs. BMS					
Stettler et al. (22)	8,646 (4,643 SES, 4,003 BMS)	4	HR: 1.0	HR: 0.81*	HR: 0.3‡
Stone et al. (24)	1,748 (878 SES, 870 BMS)	4	6.7% vs. 5.3%	6.4% vs. 6.2%	7.8% vs. 23.6%†
Kastrati et al. (26)	4,958 (2,486 SES, 2,472 BMS)	5	6.0% vs. 5.9%	9.7% vs. 10.2%‡	HR: 0.43‡†
PES vs. BMS					
Stettler et al. (22)	8,330 (4,327 PES, 4,003 BMS)	4	HR: 1.03	HR: 1.0	HR: 0.42‡
Stone et al. (24)	3,513 (1,755 PES, 1,758 BMS)	4	6.1% vs. 6.6%	7.0% vs. 6.3%	10.1% vs. 20.0%†
Other					
Stettler et al. (22)	8,970 (4,643 SES, 4,327 PES)	4	HR: 0.96	HR: 0.83*	HR: 0.70*
Kirtane et al. (76), on-label			HR: 1.05	HR: 1.03	HR: 0.54‡
Kirtane et al. (76), off-label	9,470 (4,867 DES, 4,603 BMS)	5	HR: 0.84	HR: 0.83	HR: 0.42‡

Druga generacja DES, czyli Xience (Abbott), Endeavour (Medtronic) i Promus (Boston Scientific) wprowadzała coraz cieńsze stenty, zbudowane głównie ze stopów metali kobalt-chrom oraz platyna-chrom, co zmniejszało wskaźnik restenozy i trombogenności, a także wykazywało lepszą radialność, ułatwiało manewrowanie stentem w naczyniu oraz umożliwiało zastosowanie nowych nośników leków. Nowsza generacja DES ma również bardziej biokompatybilne trwałe powłoki polimerowe, takie jak kopolimer heksafluoropropylenu z fluorkiem winylidenu lub biodegradowalne powłoki polimerowe, złożone z kwasu mlekowego lub glikolowego, które po zakończeniu uwalniania leku ulegają pełnej resorpcji na drodze hydrolizy.

Stenty uwalniające lek drugiej generacji zmniejszyły bardzo późną zakrzepicę w stencie o około 70% [31]. Niektóre nowe DES wykorzystują technologię znaną jako „powłoka bez polimeru”, która uwalnia środki antyproliferycyjne bezpośrednio z powierzchni stentu, bez użycia powłoki polimerowej.

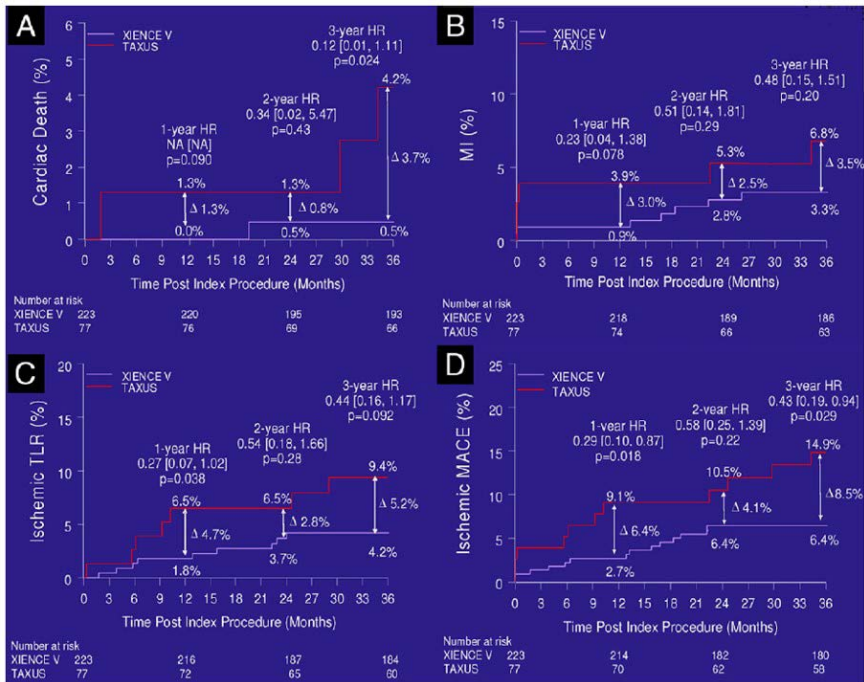
W tabeli nr 5 przedstawiono wyniki badań pacjentów z ZES (ang. *zotarolimus-eluting stent*) ENDEAVOR w porównaniu do BMS, PES oraz SES. Randomizowane badanie ENDEAVOR II obejmujące 1197 pacjentów

dowodło wyższość ZES nad BMS. Wykazano znacznie mniejszą późną utratę w stencie i angiograficzną binarną restenozę po 9 miesiącach obserwacji ZES, wraz ze znacznie niższym TLR (ang. *target lesion revascularization*) do 5 lat [15,35–39].

Tabela 5. Najwybitniejsze badania z randomizacją i rejestry ZES drugiej generacji [38]

Trial (Ref. #)	No. of Patients	Follow-Up, Months	In-Stent Late Lumen Loss (ZES vs.), mm	Binary In-Stent Restenosis (ZES vs.), %	Death (ZES vs.), %	Myocardial Infarction (ZES vs.), %	Target Lesion Revascularization (ZES vs.), %	TVF (ZES vs.), %	Definite/Probable ST (ZES vs.), %
Randomized trials									
ENDEAVOR I (256,257)	ZES (n = 100)	12	0.61	5.4	0.0	1.0	2.0	2.0	1.0
		60	—	—	4.1	1.0	3.1	6.2	1.0
ENDEAVOR II (258,259)	ZES (n = 598) vs. BMS (n = 599)	9	0.61 vs. 1.03*	9.4 vs. 33.5*	1.2 vs. 0.5	2.7 vs. 3.9	4.6 vs. 11.8†	7.9 vs. 15.1*	0.5 vs. 1.2
		60	—	—	6.2 vs. 7.6	3.8 vs. 4.8	7.5 vs. 18.3†	15.4 vs. 24.4*	0.9 vs. 1.7
ENDEAVOR III (260,262)	ZES (n = 323) vs. SES (n = 113)	82/95	0.60 vs. 0.15*	9.2 vs. 2.1‡	0.6 vs. 0.0	0.6 vs. 3.5‡	6.3 vs. 3.5†	12.0 vs. 11.5	0.0 vs. 0.0
		60	—	—	5.2 vs. 13.0‡	1.0 vs. 4.6‡	8.1 vs. 6.5†	17.9 vs. 18.5	0.7 vs. 0.9
ENDEAVOR IV (264,265)	ZES (n = 773) vs. PES (n = 775)	82/123	0.67 vs. 0.42*	13.3 vs. 6.7	1.1 vs. 1.1	1.6 vs. 2.7	4.5 vs. 3.2†	6.6 vs. 7.2†	0.9 vs. 0.1
ZEST (266)	ZES (n = 880) vs. SES (n = 880) vs. PES (n = 880)	12	—	—	4.0 vs. 4.5	2.2 vs. 4.9‡	6.5 vs. 6.0†	12.4 vs. 16.1	1.1 vs. 1.6
		12	—	—	0.7 vs. 0.8 vs. 1.1	5.3 vs. 6.3 vs. 7.0	4.9 vs. 1.4 vs. 7.5*	—	0.7 vs. 0.0 vs. 0.8‡
SORT-OUT III (267)	ZES (n = 1162) vs. SES (n = 1170)	9	—	—	2.0 vs. 2.0	1.4 vs. 0.5‡	4.0 vs. 1.0†	—	1.1 vs. 0.2‡
		18	—	—	4.4 vs. 2.7‡	2.1 vs. 0.9‡	6.1 vs. 1.7†	—	1.1 vs. 0.5‡
Registry data									
E-Registry (268)	ZES (n = 7,832)	12	—	—	2.4	1.6	4.5	7.2	1.1
E-Five Registry (269)	ZES (n = 2,116)	12	—	—	1.7	1.2	4.5	6.7	0.6
		24	—	—	2.9	1.5	5.1	7.9	0.7

Stent ewerolimusowy uwalniający lek (DP-EES) na bazie polimeru XIENCE®/Promus ma prawdopodobnie największą liczbę dowodów z badań. Xience PRIME EES, który reprezentuje najnowszy rozwój stentu Xience V, zyskał ostatnio na znaczeniu, dzięki uzyskaniu homologacji w Europie. Ten zmodyfikowany EES ma platformę kobaltowo-chromowe. Jest on jednak montowany na nowym ulepszonym systemie wprowadzania, który sprawia, że stent jest bardziej elastyczny i łatwiejszy w manewrowaniu w świetle naczyń. Ponadto balon stentu ma większą szybkość pęknięcia i krótsze stożki, aby zminimalizować ryzyko rozwarstwienia brzegowego [32,33,35,40]. Ryzyko wystąpienia późnej zakrzepicy w stencie DES wynosi 0,53% w skali roku i wzrasta do 3% w obserwacji czteroletniej [15,35–38].



Rycina 1. Wyniki kliniczne w badaniu SPIRIT II [38]

3.3. Trzecia generacja i przyszłość stentów

Stenty uwalniające lek (DES) nowej generacji, tj. drugiej i trzeciej generacji, nadal stwarzają ryzyko restenozy w stencie (ISR). Bioresorbowalne rusztowania są najnowszymi osiągnięciami światowej kardiologii interwencyjnej. BRS (ang. *bioresorbable scaffolds system*) utrzymuje cykliczną pulsację z mniejszą szansą na przebudowę naczyń oraz wystąpienie IRS, poprzez usunięcie metalowej siatki w platformie stentu. Bioresorbowalne rusztowania naczyniowe (ang. *bioresorbable vascular scaffolds*, BVS) pozwalają na dostarczenie leku antyproliferacyjnego do obszaru ISR, podobnie jak w przypadku angioplastyki DCB (ang. *drug-coated balloons*). Jednak w przeciwieństwie do DCB, rusztowanie zapobiega również wczesnej utracie światła związanej z retrakcją tkanki, która występuje w angioplastyce balonowej. Ponadto, w przeciwieństwie do tradycyjnej architektury DES, biowchłaniały charakter rusztowania pozwala uniknąć trwałego osadzania się dodatkowej warstwy rozporu stentu, potencjalnie zmniejszając ryzyko nawrotu zwężenia.

Od 2006 r. prowadzone jest badanie kliniczne ABSORB dotyczące klinicznej oceny bioabsorbowalnych stentów. W czasie 2-letniej obserwacji nie

zaobserwowano żadnych kolejnych, niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a ich odsetek pozostaje na bardzo niskim poziomie – 3,3%. Rozrost neointymy jest niewielki, następuje całkowity powrót funkcji motorycznej tętnicy, natomiast utrata światła naczynia jest na niskim, akceptowalnym poziomie oraz rzadko stwierdza się przypadki zakrzepicy w stencie.

DCB jest kolejnym sposobem dostarczenia leku antyproliferacyjnego bez pozostawiania dodatkowej warstwy stentu. Sposób ten nie jest stosowany jako zamiennik DES lub BMS w przypadku nowo zdiagnozowanej choroby wieńcowej, jednakże DCB odgrywa ważną rolę zarówno w DES, jak i BMS. Dowody sugerują, że terapia DCB jest prawdopodobnie bardziej skuteczna w przypadku BMS-ISR, niż DES-ISR, co podkreśla wyzwania terapeutyczne przedstawione przez DES-ISR [26,27,33,39,41–44].

Tabela 6. Biodegradowalne stenty polimerowe i stenty uwalniające lek bez polimeru [38]

Stent name	Manufacturer	Platform alloy	Strut thickness, μm	Polymer	Polymer distribution	Anti-proliferative agent	Marketed?
BioMatrix Flex™	Biosensors (Singapore)	Stainless steel	112	PA	Abluminal	Umirolimus (Biolimus-A9™)	Yes
Orsiro Synergy™	Biotronik (Germany) Boston Scientific (USA)	Cobalt-chromium Platinum-chromium	61 74	PLLA (BIOLUTE®) PLGA	Conformal Abluminal	Sirolimus Everolimus	Yes Yes
Nevo™	Cordis Corporation, Johnson & Johnson (USA)	Cobalt-chromium	99	PLGA	Reservoirs	Sirolimus	No longer
DESyne BD	Elxir Medical Corp (USA)	Cobalt-chromium	81	PLLA-based	Conformal	Novolimus	Yes
Tivoli Excel II	Essen Tech (China) JW Medical System (China)	Cobalt-chromium Cobalt-chromium	80 88	PLGA PA	Conformal Abluminal	Sirolimus Sirolimus	No Yes
BioMime	Merit Life Sciences (India)	Cobalt-chromium	65	PLLA & PLGA	Conformal	Sirolimus	Yes
MiStent Firehawk	Micell (USA) Microport Medical (China)	Cobalt-chromium Cobalt-chromium	59 86	PLLA & PLGA PA	Conformal Abluminal	Sirolimus Sirolimus	Yes Yes
GenXsync	MIV Therapeutics (India)	Cobalt-chromium	65	PA & PLGA	Conformal	Sirolimus	Yes
Combo™ Supraflex	OrbusNeich (China) Sahajanand Medical Technologies (India)	Stainless steel Cobalt-chromium	100 60	PA PLLA, PLCL and PVP	Abluminal Conformal	Sirolimus Sirolimus	Yes Yes
Inspiron BuMA™ Svelte	Scitech (Brazil) SINOMED (China) Svelte Medical Systems (USA)	Cobalt-chromium Stainless steel Cobalt-chromium	75 100-110 81	PA & PLGA PLGA Poly(ester amide)	Abluminal Conformal Conformal	Sirolimus Sirolimus Sirolimus	Yes Yes Yes
Nobori®	Terumo (Japan)	Stainless steel	81	PA	Abluminal	Umirolimus (Biolimus-A9™)	No longer
Ultimaster Yukon® Choice PC	Terumo (Japan) Translumina Therapeutics (India)	Cobalt-chromium Stainless steel	80 79	PLCL PA	Abluminal Abluminal	Sirolimus Sirolimus	Yes Yes
BioFreedom™	Biosensors (Singapore)	Stainless steel	112	None	Abluminal	Umirolimus (Biolimus-A9™)	Yes
Amazonia Pax Cre8 EVO	Minvasys (France) Alvimedica (Italy)	Cobalt-chromium Cobalt-chromium	73 70-80	None None	Abluminal Abluminal	Paclitaxel Sirolimus+fatty acid	Yes Yes
Yukon® Choice 4	Translumina (Germany)	Stainless steel	87	None	Abluminal	Sirolimus	Yes

PA: poly(lactic acid); PLGA: poly(L-lactide-co-glycolide); PLLA: poly-L-lactide; PLCL: poly DL-lactide-co-caprolactone; PVP: polivinyl pyrrolidone.

4. PODSUMOWANIE

Podsumowując powyższy rozdział, stenty niepodważalnie wpłynęły na rozwój kardiologii interwencyjnej i przyczyniły się do postępów w metodach leczniczych, takich jednostek chorobowych jak choroba wieńcowa, ostry zespół wieńcowy, zawał serca. Od lat szeroki zakres zabiegów, począwszy od angioplastyki, poprzez rewaskularyzację, kończąc na zastosowaniu

ogromnej liczby rodzajów stentów, umożliwił określenie, nie tylko zakresu postępowania leczniczego we wspomnianych jednostkach, ale także pozwolił ustalić oraz opisać możliwe skutki uboczne i działania niepożądane. Nie można jednak pominąć faktu, iż stenty to z pewnością przyszłość kardiologii interwencyjnej oraz zabiegowej, która po odpowiednich modyfikacjach i udoskonaleniach może stać się bardzo przydatnym narzędziem w leczeniu incydentów sercowo-naczyniowych u chorych pacjentów.

REFERENCJE

- [1] Silverman ME. William Heberden and some account of a disorder of the breast. *Clin Cardiol.* 1987;10(3):211-213. doi:10.1002/clc.4960100314
- [2] Jarosław Gorol III Katedra Oddział Kliniczny Kardiologii Wydział Lekarski Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym Zabrze lek, Gorol J, Poloński L. C H O R O B A W I E Ń C O W A Adres do korespondencji: Droga do nowoczesnego leczenia zawału serca-jakie były początki, gdzie jesteśmy obecnie? A pathway towards modern treatment of myocardial infarction-how were the beginnings, where are we at present? *Choroby Serca i Naczyń.* 2017;14(4):194-200. www.chsin.viamedica.pl
- [3] Davies M J, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Heart.* 1976;38(7):659-664. doi:10.1136/hrt.38.7.659
- [4] Davies MJ, Fulton WFM, Robertson WB. The relation of coronary thrombosis to ischaemic myocardial necrosis. *J Pathol.* 1979;127(2):99-110. doi:10.1002/path.1711270208
- [5] DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 1980;303(16):897-902. doi:10.1056/NEJM198010163031601
- [6] Harvey AM. Classics in clinical science: From horse and buggy doctor to clinical investigator: The story of James Bryan Herrick. *Am J Med.* 1980;68(5):639-641. doi:10.1016/0002-9343(80)90242-9

- [7] HERRICK JB. THROMBOSIS OF THE CORONARY ARTERIES. *J Am Med Assoc.* 1919;72(6):387. doi:10.1001/jama.1919.02610060001001
- [8] Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors Influencing Infarct Size Following Experimental Coronary Artery Occlusions. <http://ahajournals.org>
- [9] Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Acute myocardial infarction: Intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol.* 1979;2(5):354-363. doi:10.1002/clc.4960020507
- [10] Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986;1(8478):397-402.
- [11] Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-360.
- [12] Meyer J, Schmitz H, Erbel R, et al. Treatment of unstable angina pectoris with percutaneous transluminal coronary angioplasty (ptca). *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1981;7(4):361-371. doi:10.1002/ccd.1810070408
- [13] Williams DO, Riley RS, Singh AK, Gewirtz H, Most AS. Evaluation of the role of coronary angioplasty in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J.* 1981;102(1):1-9. doi:10.1016/0002-8703(81)90405-1
- [14] Meyer J, Merx W, Schmitz H, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty immediately after intracoronary streptolysis of transmural myocardial infarction. *Circulation.* 1982;66(5):905-913. doi:10.1161/01.CIR.66.5.905
- [15] Arkadiusz Pietrasik. Przeszkórne interwencje wieńcowe — rodzaje stosowanych technik, zastosowanie terapeutyczne urządzeń pomocniczych. Published 2015. Accessed May 4, 2023. https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/44100/31473
- [16] Lovely Chhabra; Muhammad A. Zain; Waqas J. Siddiqui. Angioplasty. Published online 2023. Accessed May 4, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499894/#_NBK499894_pubdet_

- [17] Hartzler GO, Rumerford BD, McConahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1983;106(5):965-973. doi:10.1016/0002-8703(83)90639-7
- [18] Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Kreuzer H. Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction - Comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol.* 1979;2(2):92-105. doi:10.1002/clc.4960020203
- [19] Witold Rużyłło RJG, AW. Historia AISN. Published 2005. Accessed May 4, 2023. https://aisn.pl/en/aisn/zarząd_aisn/skład_poprzednich_zarządow/
- [20] Gil R WA, RW. Przezskórna angioplastyka wieńcowa w Polsce. Historia i terażniejszość. *Chirurgia naczyń wieńcowych.* Published online 2002. Accessed May 4, 2023. https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/44100/31473
- [21] Witold Rużyłło RJGAW. Inwazyjna diagnostyka kardiologiczna i kardiologia interwencyjna. Dzieje kardiologii w Polsce na tle kardiologii światowej. . Published online 2005. Accessed May 4, 2023. https://aisn.pl/aisn/historia_aisn/
- [22] Kumar A, Cannon CP. Ostre Zespoły Wieńcowe: Diagnostyka i Leczenie (STEMI). Vol 19. www.podyplomie.pl/medycynapodyplomie
- [23] PL-ACS. Portal Informacyjny Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych. Accessed May 4, 2023. <https://pl-acs.sccs.pl>
- [24] SIGMA-NOT. Wspomagają bicie serca. Accessed May 4, 2023. <https://www.przegląd-techniczny.pl/artykuly?id=2984>
- [25] Gazeta Lekarska. Implantacja stentu uwalniającego lek (DES). Published online 2015. Accessed May 4, 2023. <https://gazetalekarska.pl/?p=19522>
- [26] Adam Witkowski LP. Przezskórna Angioplastyka Wieńcowa Leczeniu Choroby Niedokrwiennej Serca.

- [27] Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):543-589.
- [28] Ahmad M MPRA. Percutaneous Coronary Intervention. Published online 2022. Accessed May 4, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556123/>
- [29] SP ZOZ MSWiA w Lublinie. Angioplastyka wieńcowa – informacje podstawowe. Angioplastyka wieńcowa – informacje podstawowe. Accessed May 4, 2023. <https://szpitalmsw.pl/wordpress/angioplastyka-wiencowa-informacje-podstawowe/>
- [30] Wilson SH, Bell MR, Rihal CS, Bailey KR, Holmes DR, Berger PB. Infarct artery reocclusion after primary angioplasty, stent placement, and thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2001;141(5):704-710. doi:10.1067/mhj.2001.114971
- [31] Valdes PJ, Akbar H, Kahloon RA, Diaz MA. *Intracoronary Stents.*; 2023.
- [32] Chhabra L, Zain MA, Siddiqui WJ. *Coronary Stents.*; 2023.
- [33] Demian J. Omeh; Evan Shlofmitz. Restenosis. Published online 2023. Accessed May 4, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545139/#_NBK545139_pubdet_
- [34] dr n. med. Arkadiusz Pietrasik dr n. med. AR. Restenoza po zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej — przyczyny, rozpoznawanie, postępowanie.
- [35] National Guideline Centre (UK). Evidence Review for the Clinical and Cost-Effectiveness of Drug-Eluting Stents: Acute Coronary Syndromes.; 2020.
- [36] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369(9562):667-678. doi:10.1016/S0140-6736(07)60314-6

- [37] Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1134-1140. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.006
- [38] Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(10 Suppl):S1-42. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.007
- [39] Bravo Baptista S. The third generation of drug-eluting stents: Reassuring data while we wait for the next one. *Revista portuguesa de cardiologia.* 2021;40(2):77-80. doi:10.1016/j.repc.2020.12.004
- [40] Yelamanchili VS, Hajouli S. *Coronary Artery Stents.*; 2023.
- [41] Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J.* 2013;166(3):527-533. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.002
- [42] Liu YW, Huang MS, Hsu LW, et al. Genetic risk model for in-stent restenosis of second-and third-generation drug-eluting stents. *iScience.* 2021;24(9):103082. doi:10.1016/j.isci.2021.103082
- [43] Rodríguez-Arias JJ, Ortega-Paz L, Brugaletta S. Durable polymer everolimus-eluting stents: history, current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(7):671-682. doi:10.1080/17434440.2020.1784005
- [44] II KATEDRA KARDIOLOGII CM UMK. *Stenty i stentgrafty.*

WPŁYW STRESU OKSYDACYJNEGO NA PATOMECHANIZM CHORÓB UKŁADU KRAŻENIA

Joanna Bączyk, Anna Krakowczyk, Katarzyna Grudnik,
Eliza Barczyk, Wojciech Dobczyński, Dariusz Kucias

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

Abstrakt: Rośnie liczba zgonów z powodu chorób cywilizacyjnych XXI wieku, w tym chorób układu krążenia. Według statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choroby układu krążenia były odpowiedzialne za największą liczbę zgonów w 2019 roku. W choroby układu sercowo-naczyniowego zaangażowanych jest wiele mechanizmów patofizjologicznych; jednak to stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w wytwarzaniu reaktywnych form tlenu. Reaktywne formy tlenu i azotu powstają w wyniku różnych procesów endogennych i egzogennych; są one jednak neutralizowane przez enzymatyczne i nieenzymatyczne przeciwutleniacze. Zaburzenie równowagi pomiędzy wytwarzaniem i neutralizacją utleniaczy prowadzi do rozwoju stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny może mieć wpływ na rozwój wielu chorób układu sercowo-naczyniowego takich jak: miażdżycę tętnic, nadciśnienie tętnicze, uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne mięśnia sercowego czy niewydolność oraz zawał serca. Stres oksydacyjny może powodować poważne uszkodzenia funkcjonalne komórek śródbłonna i kardiomiocytów oraz bierze udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego, uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjne mięśnia sercowego, miażdżycy tętnic i innych powiązanych chorób poprzez regulację stanu zapalnego i stymulację proliferacji mięśni gładkich naczyń. Wszystkie wyżej wymienione czynniki mogą powodować niewydolność mięśnia sercowego, będące ostatnim etapem chorób związanych z układem sercowo-naczyniowym. Zanieczyszczenie środowiska, przewlekły stres, niski poziom aktywności fizycznej i złe odżywianie to tylko niektóre z wyznaczników zwiększonej produkcji wolnych rodników, są nimi także palenie papierosów czy promieniowanie. Wraz z rosnącym znaczeniem roli stresu oksydacyjnego w patofizjologii chorób układu krążenia konieczne jest kontynuowanie badań nad potencjalnymi korzyściami stosowania suplementacji antyoksydantami jako jeden ze sposobów leczenia, a także wpływem stylu życia i innych czynników i metod na ochronę mitochondriów. Głównym warunkiem wstępnym rozwoju strategii terapeutycznych przeciwko stresowi oksydacyjnemu jest lepsze zrozumienie wszystkich specyficznych ról reaktywnych form tlenu w mechanizmach patofizjologicznych. Tylko wtedy ukie-
runkowane podejścia terapeutyczne mogą być skuteczne przy ograniczonym zakresie skutków ubocznych.

Słowa kluczowe: : stres oksydacyjny, wolne rodniki, antyoksydanty, układ krążenia

Abstract: The number of deaths due to civilization diseases of the 21st century, including cardiovascular diseases, is increasing. According to statistics from the World Health Organization (WHO), cardiovascular diseases were responsible for the largest number of deaths in 2019. Multiple pathophysiological mechanisms are involved in cardiovascular disease; however, it is oxidative stress that plays a significant role in the generation of reactive oxygen species. Reactive oxygen and nitrogen species are formed by various endogenous and exogenous processes; however, they are neutralized by enzymatic and non-enzymatic antioxidants. The imbalance between the production and neutralization of oxidants leads to the development of oxidative stress. Oxidative stress may influence the development of many diseases of the cardiovascular system, such as: atherosclerosis, hypertension, myocardial ischemia-reperfusion injury, heart failure and myocardial infarction. Oxidative stress can cause severe functional damage to endothelial cells and cardiomyocytes, and is involved in the pathogenesis of hypertension, myocardial ischemia-reperfusion injury, atherosclerosis, and other related diseases by regulating inflammation and stimulating vascular smooth muscle proliferation. All of the above-mentioned factors can cause myocardial insufficiency, which is the last stage of diseases related to the cardiovascular system. Environmental pollution, chronic stress, low levels of physical activity and poor nutrition are just some of the determinants of increased production of free radicals, as are smoking and radiation. With the growing importance of the role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular disease, it is necessary to continue research on the potential benefits of using antioxidant supplementation as one of the treatment methods, as well as the impact of lifestyle and other factors and methods on the protection of mitochondria. A major prerequisite for the development of therapeutic strategies against oxidative stress is a better understanding of all the specific roles of reactive oxygen species in pathophysiological mechanisms. Only then can targeted therapeutic approaches be effective with a limited range of side effects.

Keywords: oxidative stress, free radicals, antioxidants, circulatory system

1. WSTĘP

Rośnie liczba zgonów z powodu chorób cywilizacyjnych XXI wieku, w tym chorób układu krążenia.

Według statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choroby układu krążenia były odpowiedzialne za największą liczbę zgonów w 2019 roku [1]. Ze względu na starzenie się społeczeństwa uważa się, że w 2030 r. liczba zgonów związanych z chorobami układu krążenia wzrośnie do 22,2 mln [2]. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2020 r. choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. W 2019 r. łącznie dopowiadały one za bez mała 73% wszystkich zgonów [3]. Istnieje istotny związek między złożonymi reakcjami utleniania a rozwojem miażdżycy tętnic [4]. Stres oksydacyjny odgrywa rolę w powstawaniu i progresji blaszek miażdżycowych a brak endogennych przeciwutleniaczy uważany jest za jedną z przyczyn choroby niedokrwiennej serca [5, 6]. Stres oksydacyjny (OS) odnosi się do braku równowagi między procesami oksydacyjnymi

i antyoksydacyjnymi. Związany jest z patologicznym gromadzeniem reaktywnych form tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*), azotu (RNS, ang. *reactive nitrogen species*) i chloru (RCS, ang. *reactive chlorine species*) spowodowanego nadmierną produkcją rodników lub upośledzonym wewnątrzkomórkowym systemem obrony antyoksydacyjnej [7]. Reaktywne utleniacze można podzielić na dwie grupy: rodniki i nierodniki, co jest związane z obecnością w ich cząsteczkach niesparowanych elektronów walencyjnych. Do rodników zaliczamy: anionowy rodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy, rodnik nad-tlenowy, tlenek azotu, dwutlenek i podtlenek azotu oraz anion podchlorynu. Najczęstszymi proutleniaczami nierodnikowymi są ozon, nadtlenek wodoru, kwas podchlorawy, anion nadtlenoazotowy i aldehydy. Endogenna produkcja ROS jest związana głównie z metabolizmem komórkowym. Podczas oddychania komórkowego tlen jest wykorzystywany przez mitochondria do produkcji niezbędnej energii w postaci trifosforanu adenozy (ATP), który jest powiązany z tworzeniem ROS, zwłaszcza w mitochondrialnym łańcuchu transportu elektronów [8]. Teoria stresu oksydacyjnego opiera się na założeniu, że zwiększona biodostępność ROS, niekorzystnie wpływa na makrocząsteczki komórkowe, takie jak RNA, DNA, białka, lipidy i węglowodany, powodując uszkodzenie i w konsekwencji śmierć komórek. Komórkowymi układami ochrony przed ROS są: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), peroksydazy oraz witaminy o właściwościach antyoksydacyjnych, które utrzymują stan redoks (utleniania-redukcji), zapobiegając gromadzeniu się ROS [9, 10]. Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w regulacji układu sercowo-naczyniowego (CVS, ang. *cardiovascular system*) i stał się nowym celem profilaktyki i leczenia chorób CVS. Stres oksydacyjny może powodować poważne uszkodzenia funkcjonalne komórek śródbłonna i kardiomiocytów. Ponadto OS bierze udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego, uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego mięśnia sercowego, miażdżycy tętnic i innych powiązanych chorób poprzez regulację stanu zapalnego i stymulację proliferacji mięśni gładkich naczyń [11-13]. W stanie fizjologicznym organizm wytwarza stosunkowo niewielkie ilości endogennych reaktywnych form tlenu, które do pewnego stopnia odgrywają ważną rolę ochronną dla komórek mięśnia sercowego. Jednak w stanie patologicznym, gdy produkcja ROS przewyższa tempo ich usuwania, ROS gromadzą się, prowadząc bezpośrednio do stresu oksydacyjnego. Zwiększony stres oksydacyjny powoduje peroksydację lipidów, denaturację białek i enzymów, uszkodzenia DNA i inne zdarzenia uszkadzające błonę komórkową mięśnia sercowego lub komórki nabłonka układu sercowo-naczyniowego. ROS negatywnie wpływają na gospodarkę wapniową mięśnia

sercowego, powodują zaburzenia rytmu serca i przyczyniają się do przebudowy serca poprzez indukowanie przerostowej sygnalizacji, apoptozy i martwicy. Aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron i współczulnego układu nerwowego powoduje dodatkowo stres oksydacyjny mięśnia sercowego [5]. Stres oksydacyjny i stany zapalne powodują uszkodzenie i przebudowę mięśnia sercowego, prowadząc do wystąpienia i zaostrzenia chorób CVS [13, 14].

2. STRES OKSYDACYJNY A CHOROBY UKŁADU KRAŻENIA

2.1. Miażdżyca tętnic

Miażdżyca tętnic jako wieloukładowa, postępująca, przewlekła choroba zapalna jest najczęstszą postacią patologii dużych naczyń, odpowiedzialną za zespoły uszkodzenia niedokrwiennego ważnych narządów. Charakteryzuje się interakcją komórek odpornościowych i komórek śródbłonna, w której pośredniczą cząsteczki adhezyjne na powierzchni śródbłonna naczyniowego, co prowadzi do uwolnienia licznych mediatorów prozapalnych. Wykazano, że istnieje ścisła interakcja między zapaleniem śródbłonna naczyń a intensywnym stresem oksydacyjnym w wyzwalaniu procesu miażdżycowego. Źródłami wolnych rodników w naczyniach krwionośnych są: oddychanie mitochondrialne, CYP450 oraz aktywność enzymów szlaku przemian kwasu arachidonowego, oksydazy ksantynowej, oksydazy NADPH i syntaz NO. Angiotensyna II, endotelina 1, czynniki wzrostu (PDGF, ang. *platelet-derived growth factor*; TGF- β , ang. *tumor growth factor β*) pobudzają aktywność oksydazy NADPH [15]. Stres oksydacyjny przyczynia się do wystąpienia czynnościowych oraz strukturalnych zmian w naczyniach do których należą m.in.: zmiany zakrzepowe, zwiększona liczba komórek piankowatych, naciek zapalny z komórek, hiperplazja komórek mięśni gładkich naczyń, co prowadzi w konsekwencji do powstawania zmian miażdżycowych. ROS i RNS poprzez utlenianie lipidów, aktywację makrofagów, czynników prozapalnych prowadzą do rozwoju miażdżycy. Badania kliniczne i epidemiologiczne wykazały, że podwyższony poziom lipoprotein o małej gęstości (LDL) sprzyja przedwczesnej miażdżycy. Zgodnie z hipotezą modyfikacji oksydacyjnej, natywny LDL nie jest aterogenny, a utlenianie należy do najbardziej istotnej biologicznie modyfikacji LDL. [16, 17] Utleniony LDL (oxLDL, ang. *the oxidised LDL*) stymuluje odpowiedź zapalną, w której dochodzi do aktywacji śródbłonna przez cytokiny oraz cząsteczki adhezyjne, krążące monocyty są rekrutowane do miejsca urazu, gdzie przyczepiają się do śródbłonna, następnie migrują do

naczynia, różnicują się w makrofagi i pochłaniają oxLDL. Makrofagi rozwijają się w obciążone lipidami komórki piankowate, które wydzielają cytokiny i chemokiny, stymulując rekrutację dodatkowych monocytów i limfocytów T do przestrzeni podśródbłonkowej. Złogi komórek zapalnych/lipidów tworzą początkową smugę tłuszczową, która może przekształcić się w bardziej złożoną blaszkę miażdżycową [18]. Tworzenie blaszek miażdżycowych wypełnionych lipidami pod błoną wewnętrzną dużych i środkowych tętnic, prowadzi do zwężenia lub zamknięcia światła tętnicy, co z kolei powoduje niedokrwienie i niedotlenienie mięśnia sercowego [19, 20] .

2.2. Nadciśnienie tętnicze

Znaczenie stresu oksydacyjnego w kontekście nadciśnienia tętniczego wiąże się z rolą ROS i sygnalizacji redoks w procesach molekularnych, komórkowych i układowych, które powodują uszkodzenie śródbłonka, dysfunkcję naczyń, przebudowę układu sercowo-naczyniowego, zaburzenie czynności nerek, pobudzenie współczulnego układu nerwowego, aktywację komórek odpornościowych i zapalenie ogólnoustrojowe [21, 22]. Nadciśnienie tętnicze, zmieniające aktywność enzymów antyoksydacyjnych jest istotną przyczyną chorób CVS. Stres oksydacyjny skraca czas półtrwania tlenu azotu, który wpływa na funkcje rozkurczające naczynia, hamuje aktywację i zlepianie trombocytów. Zaburzenie homeostazy prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego [16, 17, 23]. Zauważono, że zwiększony stres oksydacyjny jest mediatorem uszkodzenia śródbłonka w nadciśnieniu tętniczym, co jest związane ze zwiększoną syntezą oksydantów, takich jak nadtlenek wodoru i tlenek azotu oraz zmniejszoną biodostępnością antyoksydantów. Podczas wzrostu ciśnienia tętniczego krwi obserwuje się wzrost poziomu mieloperoksydazy i stresu oksydacyjnego. Leczenie przeciwutleniaczami hamującymi oksydazę NADPH i reaktywnych form tlenu może skutecznie zapobiegać nieprawidłowemu wzrostowi ciśnienia krwi. Przypuszcza się, że ROS, jako regulacyjne cząsteczki sygnałowe, mogą regulować funkcję śródbłonka naczyń krwionośnych, jak również relaksację i wzrost komórek mięśni gładkich naczyń. Ponadto ROS mogą stymulować komórki do wytwarzania odpowiedzi komórkowych podobnych do czynnika wzrostu. Transdukcja sygnału kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK, ang. *Mitogen Activated Protein Kinase*) jest głównym mechanizmem, który pośredniczy w uszkodzeniu naczyń w nadciśnieniu tętniczym. Stres oksydacyjny wywołany przez ROS może hamować aktywność fosfatazy tyrozynowej i zwiększać aktywność MAPK. Nadekspresja

MAPK powoduje nieprawidłową aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF- κ B, ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) i czynnika indukowanego hipoksją 1 (HIF-1 α , ang. *hypoxia-inducible factor 1*), indukuje uszkodzenia naczyń spowodowane peroksydacją lipidów, a tym samym nasila przebudowę naczyń, która zachodzi w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Ostatnie badania wykazały, że polifenole w roślinach leczniczych mogą zmniejszać uszkodzenie naczyń wywołanych peroksydacją lipidów poprzez regulację stresu oksydacyjnego. Obserwacje te dostarczają nowych możliwości leczenia nadciśnienia tętniczego [13, 24, 25].

2.3. Uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne mięśnia sercowego

Zakłócenie dynamicznej równowagi pomiędzy powstawaniem wolnych rodników i przeciwutleniaczy może wystąpić w okresie niedokrwienia serca, jak i w czasie reperfuzji. Zmniejszona ilość tlenu w okresie niedokrwienia, która jest związana z kwasimą, utratą energii i zmianami homeostazy jonowej, prowadzi do zaburzeń pracy serca, a nawet do śmierci komórek. W okresie niedokrwienia oraz w okresie reperfuzji w mięśniu sercowym dochodzi do zwiększonego wytwarzania ROS. Ze względu na wysokie stężenie tlenu bezpośrednio po reperfuzji naczynia dochodzi do oksydacyjnych uszkodzeń struktur komórkowych. Dzieje się to w mechanizmie aktywacji karbonylacji białek, peroksydacji lipidów i utlenianie DNA. Za najbardziej prawdopodobne przyczyny stresu oksydacyjnego podczas reperfuzji uznaje się: oksydazę ksantynową, oksydazę NADPH, mitochondria oraz syntazę NO [26]. Nadmierna produkcja ROS w obszarze niedokrwienia mięśnia sercowego może bezpośrednio wywołać apoptozę komórek mięśnia sercowego, reakcje zapalne i zaburzenia metabolizmu energetycznego [27]. Terapie ukierunkowane na źródła ROS i ich powstawanie w trakcie reperfuzji mogą ograniczyć ewentualnych powikłań. Poziom endogennych przeciwutleniaczy nie jest wystarczający, aby zapobiec zaburzeniom układu krążenia związanych ze stresem oksydacyjnym, dlatego trwają badania nad wykorzystaniem egzogennych antyoksydantów w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że wczesne zastosowanie egzogennych przeciwutleniaczy np.: N-acetylocysteiny i N-merkaptopropionylglicyny może zapobiegać uszkodzeniom niedokrwiennie-reperfuzyjnym mięśnia sercowego [28]. Tong i wsp. wykazali na modelach zwierzęcych, że podawanie dożylnie likopenu może chronić przed uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym poprzez hamowanie akumulacji ROS [29]. Natomiast doniesienia Broskova i wsp. sugerują, że pochodne

pirydoindolu hamują powstawanie powikłań reperfuzyjnych, takich jak częstoskurcz komorowy i migotanie komór. SMe1EC2, jedna z pochodnych pirydoindolu, ma wpływ na przywrócenie prawidłowej funkcji lewej komory [30]. Bardziej skuteczne w zapobieganiu patologicznych następstw stresu oksydacyjnego w układzie krążenia wydają się antyoksydanty ukierunkowane na mitochondria, które są głównym źródłem ROS w mięśniu sercowym. Ukierunkowane na mitochondria przeciwutleniacze: MitoQ, peptydy Szeto-Schillera (peptydy SS), chronią kardiomiocyty przed uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym. Mogą zmniejszać wytwarzanie ROS w mitochondriach, hamować uwalnianie cytochromu c, zmniejszać peroksydację lipidów, ograniczać rozmiar zawału, zapobiegać arytmii komorowym, przywracać skurcz mięśnia sercowego. Iryzyna, białko pochodzenia mięśniowego, zmniejsza rozmiar zawału mięśnia serca, poprawia frakcję wyrzutową lewej komory, zmniejsza poziom troponiny w surowicy i hamuje apoptozę podczas uszkodzenia wywołanego reperfuzją poprzez regulację mitochondrialnej SOD [26, 31]. Podanie malonianu hamującego dehydrogenazę bursztynianu, zapobiega ponownemu utlenieniu bursztynianu i masowego wytwarzania ROS i śmierci kardiomiocytów podczas reperfuzji. Innym sposobem zapobiegania stresowi oksydacyjnemu jest przeszczep mitochondrialny, który może przywrócić prawidłową strukturę i funkcję mitochondriów w uszkodzonych komórkach. Oprócz naturalnych przeciwutleniaczy, niektóre leki: Mdivi1, P110 i Dynasore, mogą również zmniejszać mitochondrialny stres oksydacyjny i poprawiać funkcje mitochondriów. Koenzym Q10, który występuje w błonie wewnętrznej mitochondriów, może również odgrywać ważną rolę w produkcji ATP i ma pewne właściwości przeciwutleniające. To, czy połączenie powyższych leków i naturalnych przeciwutleniaczy może być skuteczne, wymaga analizy w badaniach klinicznych [31, 32].

2.4. Niewydolność mięśnia sercowego.

Niewydolność serca jest uważana za końcowy etap różnych chorób serca. Przerost mięśnia sercowego, apoptoza kardiomiocytów i uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjne są spowodowane stresem oksydacyjnym. Liu i wsp. wykazali, że w fazie kompensacyjnego przerostu mięśnia sercowego wzrastał poziom SOD i GSH-PX, natomiast spadał LPO a zwiększona aktywność endogennego układu antyoksydacyjnego mogła skutecznie przeciwdziałać uszkodzeniom wywołanym przez egzogenne reaktywne formy tlenu i reperfuzję. W badaniach Li i wsp. stwierdzili, że w zwierzęcych modelach

wyrównawczego przerostu mięśnia sercowego produkcja ROS przez oksydazy NADPH stopniowo wzrasta do poziomu dekompensacji niewydolności serca [33-37].

2.5. Zawał mięśnia sercowego

Zawał mięśnia sercowego jest chorobą o wysokiej śmiertelności, spowodowaną przetrwałym niedokrwieniem i niedotlenieniem tętnicy wieńcowej. Wczesna reperfuzja po zawałe mięśnia sercowego jest najistotniejszą formą leczenia. Jednak po przywróceniu dopływu krwi nadmiar wolnych rodników tlenowych powoduje poważniejsze uszkodzenie pierwotnego niedokrwiennego mięśnia sercowego, znane jako wcześniej wspomniane uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne mięśnia sercowego.

Podczas niedokrwienia mięśnia sercowego autofagia degraduje niefunkcjonalne białka cytoplazmatyczne i dostarcza kluczowych składników odżywczych dla wzrostu i przeżycia komórek, hamując w ten sposób apoptozę i martwicę. Autofagia może chronić kardiomiocyty przed niedokrwieniem i przyspieszać śmierć komórek podczas reperfuzji [38, 39,40]. Badanie wykazało, że aktywacja autofagii poprzez terapię chloramfenikolem zmniejsza rozmiar zawału w świńskim modelu MIRI.

Badania kliniczne wykazały, że wielkość zawału można ograniczyć za pomocą strategii nefarmakologicznych, takich jak kondycjonowanie i warunkowanie niedokrwienne na odległość, leki, takie jak cyklosporyna, insulina, agoniści peptydu glukagonopodobnego - 1 (GLP-1) i beta-adrenolityki lub stymulacja cyklicznych synteza monofosforanu guanozyny oraz, że wstępne leczenie Captopilem i śródoperacyjne zastosowanie terapii antyoksydacyjnej, takiej jak propofol i *Salvia miltiorrhiza*, łagodzi MIRI i poprawia rokowanie u ludzi [40].

3. PODSUMOWANIE

Aktywne związki tlenu i azotu są wytwarzane podczas fizjologicznego metabolizmu komórkowego. Stres oksydacyjny występuje, gdy dochodzi do zaburzenia homeostazy pomiędzy tempem produkcji ROS/RNS, a zdolnością do reakcji układu odpowiedzi antyoksydacyjnej. Antyoksydanty endo- i egzogenne, wpływają na poziom ROS/RNS poprzez regulację ekspresji genów w celu utrzymania równowagi redoks. Ponieważ stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w patogenezie zaburzeń związanych ze strukturą i funkcją naczyń.

Interakcje wielu czynników stresu oksydacyjnego, które przyczyniają się do mechanizmów chorób układu sercowo-naczyniowego, są bardzo złożone i nie zostały jeszcze jasno ani całkowicie poznane. Wraz z rosnącym znaczeniem roli stresu oksydacyjnego w patofizjologii chorób CVS wydaje się słuszne ukierunkowanie terapeutyczne na OS. Konieczne jest kontynuowanie badań klinicznych nad oceną potencjalnych korzyści z suplementacji antyoksydantów w profilaktyce i leczeniu chorób wywołanych nadmierną ekspozycją na ROS/RNS. Oprócz przeciwutleniaczy, przeszczep mitochondrialny, zmiana stylu życia mogą odgrywać skuteczną rolę w ochronie mitochondriów i przywracaniu lub poprawianiu funkcji oddechowych mitochondriów i metabolizmu energetycznego a tym samym zmniejszać skutki stresu oksydacyjnego. Głównym warunkiem rozwoju strategii terapeutycznych ukierunkowanych na stres oksydacyjny jest znacznie lepsze zrozumienie wszystkich specyficznych ról reaktywnych form tlenu w mechanizmach patofizjologicznych. Tylko wtedy ukierunkowane podejście terapeutyczne może być skuteczne przy ograniczonym spektrum działań niepożądanych.

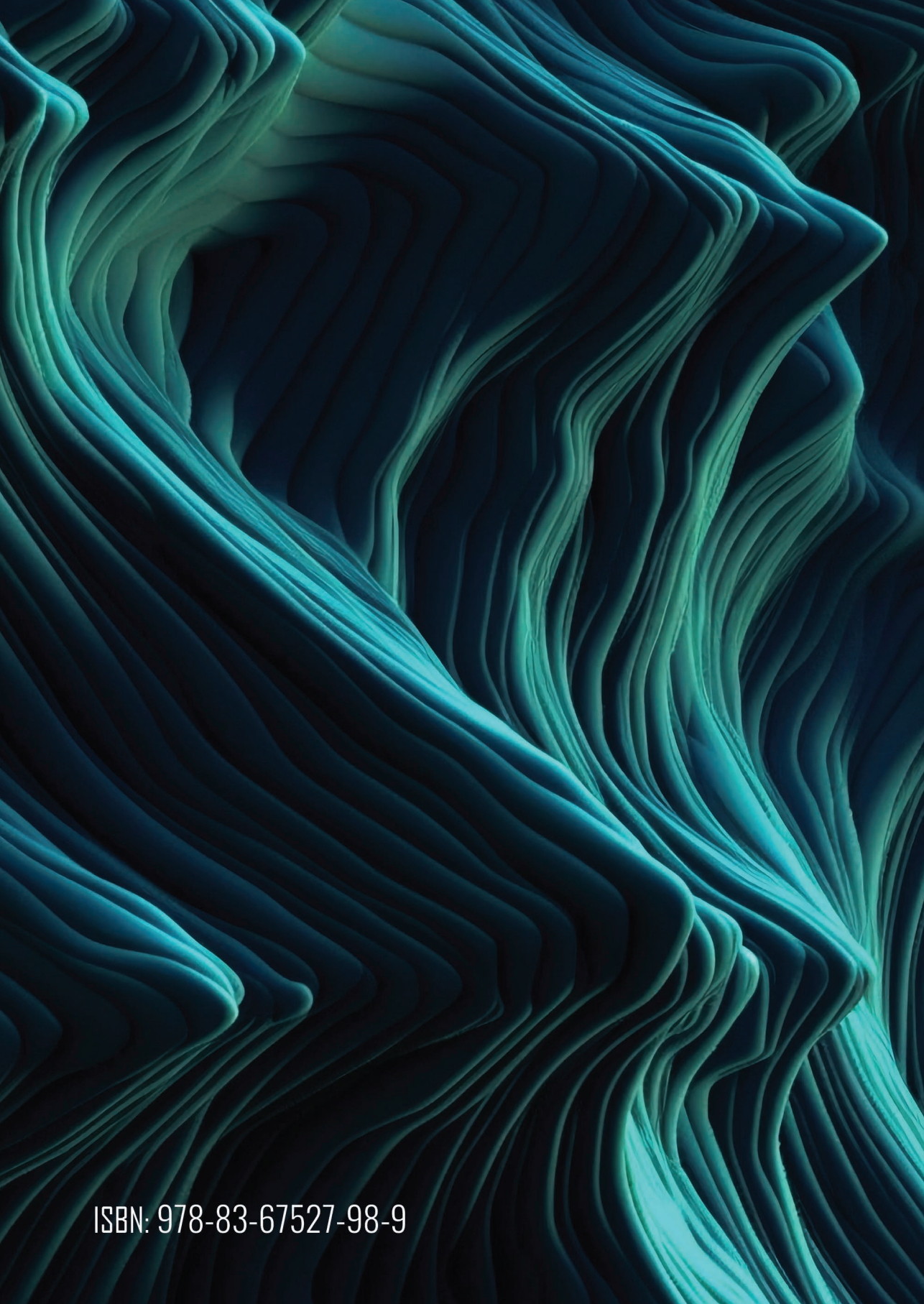
REFERENCJE

- [1] Mamani-Ortiz Y. et al. Prevalence and determinants of cardiovascular disease risk factors using the WHO STEPS approach in Cochabamba, Bolivia. *Bmc Public Health*. 2019;19(1):p. 786.
- [2] Roth G. A. et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(14):1333–1341.
- [3] <https://diag.pl/pacjent/artykuly/choroby-serca-i-ukladu-krazenia/>
- [4] Tabas I. et al. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832–1844.
- [5] Liang C. et al. PTPRO promotes oxidized low-density lipoprotein induced oxidative stress and cell apoptosis through toll-like receptor 4/nuclear factor κ B pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;42(2):495–505.
- [6] Wu G. S. et al. Metabolomics and its application in the treatment of coronary heart disease with traditional Chinese medicine. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2019;17(5):321–330.

- [7] Lorenzon dos Santos J. et al. Oxidative stress biomarkers, nut-related antioxidants, and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2020;12(3).
- [8] Iakovou E., Kourti M. A Comprehensive Overview of the Complex Role of Oxidative Stress in Aging, The Contributing Environmental Stressors and Emerging Antioxidant Therapeutic Interventions. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 827900.
- [9] Ghezzi P. et al. The oxidative stress theory of disease: levels of evidence and epistemological aspects. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1784–1796.
- [10] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4:180–183.
- [11] Shokr H. et al. Microvascular function and oxidative stress in adult individuals with early onset of cardiovascular disease. *Scientific Reports*. 2020;10(1):p. 4881.
- [12] Yamagata K. Prevention of endothelial dysfunction and cardiovascular disease by n-3 fatty acids-inhibiting action on oxidative stress and inflammation. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(30):3652–3666.
- [13] Chang X. et al. Natural Drugs as a Treatment Strategy for Cardiovascular Disease through the Regulation of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 5430407.
- [14] Banks W. A. A spectrum of topics for 2019: advances in neuroinflammation, oxidative stress, obesity, diabetes mellitus, cardiovascular disease, autism, exosomes, and central nervous system diseases. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(1):1–5.
- [15] Akhigbe R. et al. Oxidative Stress and Cardiometabolic Disorders. *Biomed Res Int*. 2021 Nov 5;2021:9872109.
- [16] Zagrodzki P., Łaszczyk P.: Selen, a choroby układu sercowo-naczyniowego- wybrane zagadnienia. *Post Hig Med Dosw* 2006; 60: 624-631.
- [17] Singh U., Jialal I., Oxidative stress and atherosclerosis. *Pat- hophysol* 2006; 13(3): 129-142.
- [18] Batty, M., Bennett, M. R., & Yu, E. (2022). The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells*, 11(23), 3843. <https://doi.org/10.3390/cells11233843>

- [19] Patel J., al Rifai M., Scheuner M. T., et al. Basic vs more complex definitions of family history in the prediction of coronary heart disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(9):1213–1223.
- [20] Ala-Korpela M. The culprit is the carrier, not the loads: cholesterol, triglycerides and apolipoprotein B in atherosclerosis and coronary heart disease. *International Journal of Epidemiology*. 2019;48(5):1389–1392.
- [21] Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Aging in Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(4):660–667.
- [22] Griending K. K. Oxidative stress and hypertension. *Circ Res*. 2021 Apr 2; 128(7): 993–1020.
- [23] Jopkiewicz S. Oxidative stress: Part I. Oxidative stress as a factor in the development of civilization diseases. *Environmental Medicine* 2018, Vol. 21, No. 2, 48-52.
- [24] Miller F. J. Hypertension and mitochondrial oxidative stress revisited: sirtuin 3, the improved "antioxidant". *Circulation Research*. 2020;126(4):453–455.
- [25] Ou M. et al. Long noncoding RNA MALAT1 contributes to pregnancy-induced hypertension development by enhancing oxidative stress and inflammation through the regulation of the miR-150-5p/ET-1 axis. *Faseb Journal*. 2020;34(5):6070–6085.
- [26] Xiang M. et all. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 6614009.
- [27] Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;117:76–89.
- [28] Ramkumar H.L. et all. Nutrient supplementation with n3 polyunsaturated fatty acids, lutein, and zeaxanthin decrease A2E accumulation and VEGF expression in the retinas of Ccl2/Cx3cr1-deficient mice on Crb1rd8 background. *J. Nutr*. 2013;143:1129–1135.
- [29] Gong X. et all. Effects of the macular carotenoid lutein in human retinal pigment epithelial cells. *Antioxidants*. 2017:6.

- [30] Li S.Y., Lo A.C. Lutein protects RGC-5 cells against hypoxia and oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2010;11:2109–2117.
- [31] Bartekova M. et al. Beneficial effects of N-acetylcysteine and N-mercaptopyropionylglycine on ischemia reperfusion injury in the heart. *Current Medicinal Chemistry.* 2018;25(3):355–366.
- [32] Tong C. et al. Intravenous administration of lycopene, a tomato extract, protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Nutrients.* 2016;8(3):p. 138.
- [33] Li B., Chi R. F., Qin F. Z., Guo X. F. Distinct changes of myocyte autophagy during myocardial hypertrophy and heart failure: association with oxidative stress. *Experimental Physiology.* 2016;101(8):1050–1063.
- [34] Sorescu D., Griendling K. K. Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure. *Congestive Heart Failure.* 2007;8(3):132–140.
- [35] Liu X. et al. The role of miRNA-132 against apoptosis and oxidative stress in heart failure. *Biomed Research International.* 2018;2018:8.
- [36] Kiyuna L. A. et al. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: challenges and opportunities. *Free Radical Biology and Medicine.* 2018;129:155–168.
- [37] Li J. M. et al. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. *Hypertension.* 2002;40(4):477–484.
- [38] Gustafsson A. B., Gottlieb R. A. Autofagia w chorobie niedokrwiennej serca. *Badania krążenia .* 2009; 104 (2): 150–158.
- [39] Maximilian BL Mitochondria w chorobie niedokrwiennej serca. *Postępy w medycynie eksperymentalnej i biologii .* 2017; 982: 127–140.
- [40] He J. et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Jun;23(6):430.



ISBN: 978-83-67527-98-9