

LEKARZ WOJSKOWY

MILITARY PHYSICIAN



2025

NR 3 VOL. 103

ISSN 0024-0745

- Bezzałogowe systemy morskie w monitorowaniu broni chemicznej zatopionej na dnie Bałtyku – innowacyjne narzędzie dla ochrony zdrowia ludzi i środowiska
- Octan witaminy E jako potencjalny czynnik wywołujący ostre uszkodzenie płuc związane z używaniem e-papierosów (EVALI)
- Występowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wśród kierowniczej kadry wojska – analiza epidemiologiczna i implikacje profilaktyczne
- Rak płaskonabłonkowy skóry w bliźnie poparzeniowej – opis przypadku

**WOJSKOWY
INSTYTUT MEDYCZNY
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY**

Informacje dla autorów

Informacje ogólne

„Lekarz Wojskowy” jest czasopismem ukazującym się nieprzerwanie od 1920 r., obecnie jako kwartalnik wydawany przez Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.

1. „Lekarz Wojskowy” zamieszcza prace oryginalne (doświadczalne i kliniczne), prace poglądowe, doniesienia dotyczące zagadnień wojskowych, opracowania deontologiczne, opracowania ciekawych przypadków klinicznych, artykuły z historii medycyny, prace dotyczące aspektów prawa medycznego, opisy wyników racjonalizatorskich, wspomnienia pośmiertne, listy do Redakcji, oceny książek, streszczenia (przeglądy) artykułów z czasopism zagranicznych, szczególnie dotyczących wojskowej służby zdrowia, sprawozdania ze zjazdów i konferencji naukowych, komunikaty o zjazdach. Publikacja oryginalna może mieć także formę krótkiego doniesienia wstępnego.
2. Każda praca przed przyjęciem do druku jest oceniana przez dwóch niezależnych recenzentów, z zachowaniem anonimowości. Czas na odpowiedź na zaproszenie do recenzji wynosi 7 dni, czas na recenzję 30 dni, czas na recenzję poprawionej pracy 14 dni.
3. Przesyłając pracę kliniczną, należy zadbać o jej zgodność z wymogami Deklaracji Helsińskiej, w szczególności o podanie w rozdziale „Materiał i metody” informacji o zgodzie Komisji Bioetycznej, jak również o świadomej zgodzie chorych na udział w badaniu. W przypadku wykorzystania wyników badań z innych ośrodków należy to zaznaczyć w tekście lub podziękowaniu.
4. Autorzy badań klinicznych dotyczących leków (nazwa międzynarodowa) i procedur medycznych powinni przedstawić opis finansowania badań i wpływu sponsora na treść publikacji.
5. Autor ma obowiązek dostarczyć Redakcji zgodę właściciela ilustracji na ich użycie w artykule.
6. Prace należy nadsyłać przez Editorial System.
7. Redakcja zwraca się z prośbą do wszystkich autorów pragnących zamieścić swe prace na łamach „Lekarza Wojskowego” o dokładne zapoznanie się z niniejszymi zasadami i ścisłe ich przestrzeganie. Niestosowanie się do wymagań Redakcji utrudnia redagowanie, zwiększa koszty i opóźnia ukazywanie się prac. Prace napisane niezgodnie z niniejszymi zasadami nie będą publikowane, a przygotowane niewłaściwie, będą zwracane autorom w celu ich ponownego opracowania.

Maszynopis wydawniczy

1. Artykuły należy przygotować w edytorze tekstu WORD i przesłać przez Editorial System. Tekst musi być napisany czcionką Times New Roman 12 pkt, z podwójnym odstępem między wierszami (dotyczy to też piśmiennictwa, tabel, podpisów itd.). Nowy akapit zaczyna się od lewego marginesu, bez wcięcia akapitowego. Nie wstawia się pustych wierszy między akapitami lub wycięziami.
2. Liczba stron maszynopisu (łącznie z tabelami, rycinami i piśmiennictwem) nie może przekraczać w przypadku prac oryginalnych – 30, poglądowych – 20, kazuistycznych – 10, z historii medycyny – 20, racjonalizatorskich – 15 stron. Streszczenia ze zjazdów, kongresów itp. powinny być zwięzłe (do 5 stron) i zawierać tylko istotne informacje. W każdym przypadku piśmiennictwo nie powinno zawierać więcej niż 35 pozycji.
3. Tekst główny (z piśmiennictwem) umieszcza się w odrębnym pliku. Prace oryginalne powinny być przygotowane zgodnie z układem: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo; prace kazuistyczne: wstęp, opis przypadku, omówienie, podsumowanie (wnioski), piśmiennictwo. Skróty i akronimy powinny być objaśnione w tekście przy pierwszym użyciu, a potem konsekwentnie stosowane.
4. W tekście głównym należy zaznaczyć miejsca wstawiania rycin i tabel, np.: „na rycinie 1”, „(tab. 1)”. Tabele, ryciny i zdjęcia załącza się w osobnych plikach. Liczbę tabel należy ograniczyć do minimum. Zdjęcia cyfrowe powinny mieć min. rozdzielczość 300 dpi.
6. Prace powinny być przygotowane starannie i zgodnie z zasadami pisowni polskiej, ze szczególną dbałością o komunikatywność i polskie mianownictwo medyczne. Teksty niespełniające tych kryteriów będą odsyłane do poprawy.
7. Informacje afiliacyjne: imię i nazwisko autora lub autorów (maks. 10 osób), z tytułami naukowymi, pełną nazwą zakładu (zakładów) pracy umieszcza się w programie Editorial System. Należy wskazać także autora do korespondencji. Nie należy zamieszczać tych informacji bezpośrednio w wysłanym manuskrypcie.
8. Streszczenie (do 250 słów) w języku polskim lub angielskim, ze słowami kluczowymi w języku polskim i angielskim, także należy załączyć w programie Editorial System. Nie należy umieszczać streszczenia dodatkowo w pliku manuskryptu.
9. Piśmiennictwo powinno być ułożone zgodnie z kolejnością pojawiania się odsyłaczy w tekście. Jeśli artykuł ma nie więcej niż czterech autorów, należy podać nazwiska wszystkich; jeśli autorów jest więcej – trzech pierwszych, z dopiskiem „et al.” Numerację piśmiennictwa należy wprowadzać z klawiatury, nie korzystając z możliwości automatycznego numerowania. Przykłady cytowań:
Artykuły z czasopism:
Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100: 452–457. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70134-9
Książki:
Rudziński E. *Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafaktycznych i idiosynkrazji*. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002
Rozdziały książki:
Wantz GE. Groin hernia. In: Cameron JJ, ed. *Current surgical therapy*. St Louis, Mosby, 1998: 557–561
W wykazie piśmiennictwa należy uwzględnić tylko te prace, z których autor korzystał, a ich liczbę należy ograniczyć do 35. W tekście artykułu należy się powołać na wszystkie wykorzystane pozycje piśmiennictwa, a numer piśmiennictwa umieścić w nawiasie kwadratowym. Tytuły należy kopiować z medycznych baz danych w celu uniknięcia pomyłek.
10. Przesłany artykuł musi spełniać kryteria zgody na publikację zgodnie z zasadami przyjętymi w jednostce afiliacyjnej autora. Do pracy należy dołączyć: oświadczenie, że praca nie została wcześniej opublikowana i nie jest złożona do innego czasopisma, oświadczenie o konflikcie interesów oraz ewentualne podziękowanie.
11. Redakcja zastrzega sobie prawo poprawienia mianownictwa i usterek stylistycznych oraz dokonanie skrótów bez uzgodnienia z autorem.
12. W przypadku nieprzyjęcia pracy do publikacji Redakcja poinformuje autora pisemnie o takiej decyzji.

Zasady etyki publikacyjnej

1. Czasopismo „Lekarz Wojskowy” stosuje zasady etyki publikacyjnej mającej na celu przeciwdziałanie nieuczciwym praktykom.
2. Materiały zgłoszone Redakcji „Lekarza Wojskowego” do publikacji są weryfikowane pod kątem zgodności z zasadami etyki wydawniczej, opisanymi m.in. w następujących dokumentach:
 - 1) wytyczne Komitetu ds. Etyki Publikacyjnej (Committee on Publication Ethics – COPE), „Kodeks etyki pracownika naukowego” (opracowany przez Komisję ds. Etyki w Nauce, wydanie drugie, PAN, Warszawa 2017);
 - 2) „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (opracowane przez Zespół ds. Etyki w Nauce, który doradzał Ministrowi Nauki i Szkolnictwa Wyższego w latach 2009–2010);
 - 3) „Rzetelność w badaniach naukowych oraz poszanowanie własności intelektualnej” (Warszawa, 2012, MNIŚW).
3. Redakcja „Lekarza Wojskowego” w szczególności:
 - 1) przeciwdziała zjawiskom ghostwritingu oraz guest authorshipu, które są przejawem nierzetelności naukowej;
 - 2) przestrzega przepisów prawa autorskiego zgodnie z ustawą z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1062, z późn. zm.);
 - 3) dokłada należytej staranności, by zapobiegać plagiatom i autoplagiatom poprzez zastosowanie systemu antyplagiatowego Crossref Similarity Check, przy użyciu oprogramowania iThenticate;
 - 4) ma prawo wycofać tekst (nawet po opublikowaniu), jeśli istnieją dowody świadczące o braku wiarygodności wyników badań i/lub fałszowaniu danych i/lub praca nosi znamiona plagiatu albo narusza zasady etyki wydawniczej;
 - 5) z chwilą wykrzycia nieuczciwych praktyk jest zobowiązana:
 - a) skierować sprawę do Rzecznika Dyscyplinarnego WIM, jeśli dotyczy utworu pracownika naukowego;
 - b) w uzasadnionych przypadkach niezwłocznie informować o tych praktykach stosowne instytucje naukowe, jak również odpowiednie organy ścigania;
 - 6) zapewnia profesjonalny proces wydawniczy;
 - 7) zapewnia poufność i bezpieczeństwo przetwarzania danych osobowych zgodnie z obowiązującymi przepisami (m.in. RODC).

Information for the authors

General information

“Military Physician” has been published continuously since 1920, currently as a quarterly of the Military Institute of Medicine in Warsaw, Poland.

1. “Military Physician” publishes original (experimental and clinical) articles, reviews, reports on military issues, deontological papers, interesting case reports, articles on the history of medicine, descriptions of rationalisation results, posthumous memoirs, letters to the editor, book reviews, article (reviews) summaries from international journals particularly on military health service, reports on meetings and scientific conferences, and announcements of events. An original publication may also have the form of a short temporary report.
2. Before publication, each article is reviewed by 2 independent reviewers while maintaining anonymity. The time to respond to a review invitation is 7 days, the time to complete a review is 30 days, and the time to complete the review of a corrected article is 14 days.
3. A clinical article for submission should be in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki, and the “Material and methods” section should contain both information on the approval of the Editorial Committee and the patients’ informed consent to participate in the study. In the case of using the results of studies conducted by other centres, such information should appear either in the text or in the acknowledgements.
4. Authors of clinical studies on medications (international name) and medical procedures should provide a description of the research funding and the influence of the sponsor on the content of the publication.
5. The author must provide the editorial board with the consent of the owner of an image to use the image in an article.
6. Please submit your article using the Editorial System.
7. All authors who wish to publish their papers in Military Physician are asked to carefully read and strictly follow the guidelines listed below. Failure to follow the requirements of the Editorial Board makes editing more difficult, increases costs and delays publication. Manuscripts not meeting the requirements will not be published, and those considered inadequately prepared will be returned to the authors for revision.

Manuscript

1. Articles should be in MS Word and sent by Editorial System. The text must be written in Times New Roman 12 point font, double spaced (this also applies to references, tables, captions, etc.). A new paragraph should be started from the left margin without paragraph indentation. Please do not insert blank lines between paragraphs or enumerations.
 2. The number of pages of the manuscript (including tables, figures and references) cannot exceed 30 pages for original articles, 20 for review articles, 10 for reports, 20 for articles on the history of medicine and 15 for rationalisation articles. Reports on meetings and conferences should be concise (up to 5 pages) and discuss only significant issues. The number of references should never exceed 35.
 3. Text (with references) should be uploaded as a separate file. Original articles should be prepared according to the following structure: introduction, aim, material and methods, results, discussion, conclusions, references; case reports: introduction, case description, discussion, summary (conclusions), and references. Abbreviations and acronyms should be defined when first mentioned in the text and consequently used in the paper.
 4. Figures and tables should be referenced in the body of the text as follows: “in Figure 1”, “(Tab. 1)”. Tables, figures and images should be saved in a separate file. The number of tables should be reduced to a minimum. Digital images should have a resolution of 300 dpi.
 6. Papers should be prepared carefully, in accordance with Polish spelling and with special attention to communicativeness and Polish medical nomenclature. Manuscripts that do not meet the criteria will be sent back to the authors for revision.
 7. Affiliation information: author’s or authors’ (max. 10 people) first and last names, including academic degrees, full name of affiliated institute (institutes) should be introduced in the Editorial System. Please indicate the corresponding author. Please do not include this information directly in the manuscript.
 8. An abstract (up to 250 words) in Polish or English with keywords in Polish and English should also be saved in the Editorial system. Please do not also include the abstract in the manuscript.
 9. References should be presented according to the order in which they appear in the text. If the article has up to four authors then all of them should be named, while if there are more, then name only the first three, followed by “et al.”. References should be numbered using the keyboard, please do not use automatic numbering.
- Examples of citations:
- Journal articles:
Calpin C, Macarthur C, Stephens D, et al. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 100: 452–457. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70134-9
- Books:
Rudziński E. *Alergia na leki: z uwzględnieniem odczynów anafaktycznych i idiosynkrazji*. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002
- Chapter of a book:
Wantz GE. Groin hernia. In: Cameron JJ, ed. *Current surgical therapy*. St Louis, Mosby, 1998: 557–561
- The list of references should include only those publications that were used by the author and should be reduced to 35. All references should be cited in the text and the numbers of references should be put in square brackets. In order to avoid errors, titles should be copied from medical databases.
10. The submitted article must comply with the criteria for consent to publication adopted in the author’s institution. The paper should be accompanied by: a declaration that the article has not been published before or simultaneously submitted to any other journal, Declaration of Conflict of Interest and acknowledgements, if applicable.
 11. The Editorial Board reserves the right to correct nomenclature and stylistic errors as well as to introduce abbreviations without consultation with the author.
 12. If the manuscript is not accepted for publication, the Editorial Board will inform the author in writing about the decision.

Principles of publication ethics

1. The journal “Lekarz Wojskowy” applies principles of publication ethics aimed at preventing unfair publication practices.
2. Materials submitted to the editorial board of “Lekarz Wojskowy” for publication are reviewed for compliance with the principles of publication ethics described in the following documents:
 - 1) the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE), the “Code of Ethics for a Scientific Employee” (developed by the Commission on Ethics in Science, second edition, PAN, Warsaw 2017);
 - 2) “Good practices in review procedures in science” (developed by the Team for Ethics in Science, which advised the Minister of Science and Higher Education in 2009–2010);
 - 3) “Reliability in scientific research and respect for intellectual property” (Warsaw, 2012, Ministry of Science and Higher Education).
3. The editorial board of “Lekarz Wojskowy” in particular:
 - 1) counteracts the phenomena of ghostwriting and guest authorship, which are manifestations of scientific unreliability;
 - 2) observes the provisions of copyright law in accordance with the Act of 4 February 1994 on Copyright and Related Rights (Journal of Laws of 2021, item 1062, as amended);
 - 3) exercises due diligence to prevent plagiarism and self-plagiarism through the use of the Crossref Similarity Check anti-plagiarism system using the iThenticate software;
 - 4) has the right to withdraw a text (even after publication) if there is evidence of unreliability of research results and/or falsification of data and/or the work shows signs of plagiarism or breaches the rules of publishing ethics;
 - 5) as soon as it discovers unfair practices, it is obliged to:
 - a) refer the matter to the Disciplinary Ombudsman of the WIM, if it concerns the work of a researcher;
 - b) in justified cases, immediately inform the relevant scientific institutions, as well as the appropriate law enforcement authorities about these practices;
 - 6) ensure a professional publishing process;
 - 7) ensure confidentiality and security of personal data processing in accordance with applicable regulations (including GDPR).



■ List Redaktora Naczelnego

Szanowni Państwo!

Witam Państwa po przerwie wakacyjnej. Mam nadzieję, że minione miesiące upłynęły w zdrowiu, spokoju i obfitowały w inspirujące doświadczenia – zarówno zawodowe, jak i osobiste.

Okres wakacyjny przypomniał nam o kluczowej roli, jaką medycyna odgrywa w zapewnianiu bezpieczeństwa kraju oraz sprawnym funkcjonowaniu sił zbrojnych. W związku z tym zapowiadane są zmiany w strukturze wojskowej służby zdrowia, obejmujące utworzenie Wojsk Medycznych.

W nawiązaniu do tych przemian nowy numer naszego czasopisma zawiera szereg interesujących artykułów, które odzwierciedlają aktualne problemy i trendy w dziedzinie medycyny wojskowej. Znajdą w nim Państwo m.in. tekst dotyczący innowacyjnych metod monitorowania zatopionej broni chemicznej oraz artykuł oryginalny poświęcony czynnikom ryzyka i implikacjom profilaktycznym chorób sercowo-naczyniowych wśród żołnierzy. Pamiętając przy tym, że analiza przeszłości pozwala unikać błędów w przyszłości, prezentujemy również historyczny opis Ośrodka Zdrowia Państwowej Wytwórni Uzbrojenia w Radomiu.

Numer uzupełniają ciekawe prace poglądowe i kazuistyczne, m.in. dotyczące szkodliwego działania e-papierosów oraz innowacyjnych metod leczenia zaburzeń erekcji. Na uwagę zasługuje także obszerne kompendium wiedzy na temat roli glikokortykosteroidów w terapii chorób reumatologicznych.

We wrześniu obchodzimy 80-lecie Głównej Biblioteki Lekarskiej im. Stanisława Konopki – założyciela tej niezwykle ważnej dla nas, lekarzy, instytucji. Warto przypomnieć, że doktor Stanisław Konopka był również lekarzem wojskowym. Z tej okazji składamy całemu zespołowi Biblioteki serdeczne gratulacje i podziękowania za dotychczasową pracę oraz życzymy dalszych sukcesów w rozwoju tej placówki.

Chciałbym również podziękować wszystkim Autorom za wkład i zaangażowanie w proces publikacyjny. Państwa praca jest motorem napędowym dalszego rozwoju naszego czasopisma.

Życzę Państwu owocnej lektury i mam nadzieję, że nowy numer „Lekarza Wojskowego” stanie się inspiracją do dalszej współpracy.

prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki



Redaktor Naczelny:
prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

Z-cy Redaktora Naczelnego:
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski
ppłk dr n. med. Agata Będzichowska

Sekretarz Redakcji:
mgr Ewa Jędrzejczak



Redaktorzy tematyczni:

dr hab. n. med. Beata Uziębło-Życzkowska
dr hab. n. med. Jacek Staszewski
płk prof. dr hab. n. med. Marek Saracyn
płk prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Lubas
dr n. med. Andrzej Kwiatkowski
ppłk dr hab. n. med. Kornel Szczygielski
dr n. med. Bartosz Rustecki
płk dr n. med. Radosław Tworus
dr n. biol. Katarzyna Czarnek
dr n. biol. Robert Zdanowski
dr n. praw. Wawrzyniec Kowalski

dziedzina: kardiologia, choroby wewnętrzne
dziedzina: neurologia, rehabilitacja medyczna
dziedzina: endokrynologia, nefrologia, choroby wewnętrzne
dziedzina: nefrologia, biostatystyka, choroby wewnętrzne
dziedzina: chirurgia ogólna, chirurgia onkologiczna
dziedzina: otorynolaryngologia, chirurgia ogólna
dziedzina: anestezjologia i intensywna terapia, medycyna ratunkowa
dziedzina: psychiatria, psychologia
dziedzina: biologia, nauki podstawowe
dziedzina: nauki podstawowe
dziedzina: bezpieczeństwo, prawo medyczne

Komitet Naukowy

Przewodniczący:

gen. broni prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gielerak

Członkowie honorowi:

prof. dr hab. n. med. Teofan Domżał
prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk
dr hab. n. med. Stanisław Ilnicki
prof. dr hab. n. med. Anna Jung-Hauska
prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski
dr hab. n. med. Jacek Siewiera
prof. dr hab. n. med. Edward Stanowski
prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkiewicz

Członkowie krajowi:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Chciałowski
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
prof. dr hab. n. med. Mirosław Dziuk
prof. dr hab. n. med. Maciej Gonciarz
prof. dr hab. n. med. Wiesław W. Jędrzejczak
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk
prof. dr hab. n. społ. Kuba Jałoszyński
prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński
dr hab. n. med. Jolanta Korsak
płk prof. dr hab. n. med. Paweł Krzesiński
dr n. praw. Łukasz Młynarkiewicz
prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
płk prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek
prof. dr hab. n. med. Robert Rejdak
płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas
prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz
prof. dr hab. n. med. Barbara Wróblewska
prof. dr hab. n. med. Piotr Zaborowski
płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Zieliński

Członkowi zagraniczni:

Massimo Barozzi (Włochy)
Elspeth Cameron Ritchie (USA)
Nihad El-Ghoul (Palestyna)
Claudia E. Frey (Niemcy)
Anselm Jünemann (Niemcy)
Paweł Kaliński (USA)
Małgorzata Kloc (USA)
Frederic C. Lough (USA)
Marc Morillon (Belgia)
Arnon Nagler (Izrael)
Tomasz Rozmystowicz (USA)
Marek Rudnicki (USA)
Valerii Savatskyi (Ukraina)
Daniel Schneditz (Austria)
Eugeniy Tishchenko (Białoruś)
Mario Damiano Toro (Włochy)
Brenda Widerhold (USA)

Redakcja techniczna:

Redaktor prowadząca:
mgr Zuzanna Leszczuk
Redakcja i korekta:
Medical Communications,
mgr Aleksandra Kwiatkowska-
-Przybysz
Tłumaczenia i korekta j. ang.:
Lingua Line Translation Agency
Projekt okładki:
mgr inż. Krzysztof Gontarski
Typografia:
mgr inż. Krzysztof Gontarski
DTP:
Medical Communications,
Marcin Haze

Adres Redakcji:

Wojskowy Instytut Medyczny –
Państwowy Instytut Badawczy
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 261 817 380
e-mail: lekarzwojskowy@wim.mil.pl
lekarzwojskowy.wim.mil.pl

© Copyright by WIM-PIB

SPIS TREŚCI

LIST REDAKTORA NACZELNEGO	163
Bolesław Kalicki	

■ PRACE POGLĄDOWE

ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RETATRUTYDU NA PODSTAWIE BADAŃ KLINICZNYCH FAZY I I II	167
--	------------

Analysis of the safety profile of retatrutide based on phase I and II clinical trials

Kinga Brzdęk, Michał Brzdęk

MANAGEMENT OF LUMBAR DISC HERNIATION – A REVIEW OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT	176
---	------------

Postępowanie w przepuklinie dysku lędźwiowego – przegląd leczenia zachowawczego i chirurgicznego

Marcin Piersiak, Hubert Sawczuk, Maciej Pachana, Jan Zabierowski, Anna Tomaszewicz, Julia Marschollek, Piotr Kukuła, Maciej Ziomek

BEZZAŁOGOWE SYSTEMY MORSKIE W MONITOROWANIU BRONI CHEMICZNEJ ZATOPIONEJ NA DNIE BAŁTYKU – INNOWACYJNE NARZĘDZIE DLA OCHRONY ZDROWIA LUDZI I ŚRODOWISKA	182
---	------------

Unmanned marine systems for monitoring chemical weapons sunk in the Baltic Sea – an innovative tool for protecting human health and the environment

Jacek Grębowski, Marek Skalski, Maurycy Rodak, Tomasz Miezancew, Mirosław Soszyński, Michał Bijak, Jacek Fabisiak

INNOWACYJNE METODY TERAPII ZABURZEŃ EREKCJI	188
--	------------

Innovative treatment methods for erectile dysfunction

Łukasz Paweł Martowski, Julia Martowska, Małgorzata Chochowska, Krzysztof Maciej Rujna

HISTORIA MONITOROWANIA PRZEWODNICTWA NERWOWO-MIĘŚNIOWEGO W ANESTEZJOLOGII	194
--	------------

History of neuromuscular junction monitoring in anaesthesiology

Paweł Radkowski, Kamil Sobolewski, Hubert Oniszczyk, Justyna Opolska, Marcin Nosek, Filip Ogończyk-Mąkowski, Katarzyna Podhorodecka

OCTAN WITAMINY E JAKO POTENCJALNY CZYNNIK WYWOŁUJĄCY OSTRE USZKODZENIE PŁUC ZWIĄZANE Z UŻYCIEM E-PAPIEROSÓW (EVALI)	201
--	------------

Vitamin E acetate – a potential factor in e-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI)

Małgorzata Agnieszka Piśkiewicz, Weronika Duda, Emilia Maria Majewska, Monika Domagała, Izabela Domańska, Aleksandra Sagan, Joanna Wiewióra

WEILL-MARCHESANI SYNDROME: A COMPREHENSIVE REVIEW OF PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, AND MANAGEMENT	206
---	------------

Zespół Weilla-Marchesaniego: kompleksowy przegląd patogenezy, cech klinicznych i postępowania

Agnieszka Protasiuk, Agata Żak-Gontarz, Rafał Sierzpowski, Patrycja Tymoszek, Bartosz Kasperek, Katarzyna Augustowska, Kamila Budzyńska, Klaudia Klimczak, Laura Loryś

GLIKOKORTYKOSTEROIDY W LECZENIU CHORÓB REUMATYCZNYCH. CZĘŚĆ I 211

Glucocorticoids in rheumatic diseases. Part I

Natalia Kostecka, Marta Jaworska, Katarzyna Rendaszka, Rafał Bilski, Robert Kruszewski, Witold Tłustochowicz

**OBRAZOWANIE CHŁONIAKÓW METODĄ REZONANSU
MAGNETYCZNEGO NA PODSTAWIE ANALIZY PRZYPADKÓW 220**

MRI of lymphomas through clinical cases

Michał Wąsik, Kamila Sieradocha, Aleksandra Śledziewska, Aleksandra Zagajewska, Magdalena Cyrkler,

Dorota Słupik, Aleksandra Reda, Aleksandra Giba, Aleksandra Krygowska

PRACA ORYGINALNA

**WYSTĘPOWANIE CZYNNIKÓW RYZYKA CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH
WŚRÓD KIEROWNICZEJ KADRY WOJSKA – ANALIZA EPIDEMIOLOGICZNA
I IMPLIKACJE PROFILAKTYCZNE. 228**

Prevalence of cardiovascular disease risk factors among military senior officers –
an epidemiological analysis and preventive implications

Bartłomiej Marek Gawron, Grzegorz Gerard Gielerak

**PRZYCZYNEK DO DZIEJÓW OŚRODKA ZDROWIA PAŃSTWOWEJ
WYTWÓRNI UZBROJENIA – FABRYKI BRONI W RADOMIU (1925–1942). 234**

Contribution to the history of the Health Center of the State Armament Factory –
Weapons Factory in Radom (1925–1942)

Robert Wiraszka

OPISY PRZYPADKÓW

**ZARZĄDZANIE FARMAKOTERAPIĄ U PACJENTA Z ZAPALENIEM NACZYŃ
Z PRZECIWCIAŁAMI ANCA ORAZ WIELOCHOROBOWOŚCIĄ, ZAPOBIEGANIE
POLIPRAGMAZJI – OPIS PRZYPADKU 238**

Management of pharmacotherapy in a patient with ANCA-associated
vasculitis and multimorbidity, prevention of polypharmacy – a case report

Zofia Podraza, Natalia Łysiak, Alex Fitas, Jacek Frankowski, Stanisław Niemczyk

**TAMPONADA SERCA NA PODŁOŻU ZAPALENIA OSIERDZIA U PACJENTA
DIALIZOWANEGO – OPIS PRZYPADKU 243**

Cardiac tamponade secondary to pericarditis in a dialysis patient – a case report

Natalia Łysiak, Zofia Podraza, Ewa Kotwica-Strzałek, Stanisław Niemczyk, Magdalena Mosakowska

**RAK PŁASKONABŁONKOWY SKÓRY W BLIŹNIE POOPARZENIOWEJ –
OPIS PRZYPADKU. 247**

Squamous cell carcinoma in a burn scar – a case report

Julia Weronika Nosko, Natalia Sioch, Sylwia Kołpaczyńska, Wojciech Jasek, Julia Krystyna Krotofil,
Adrianna Alicja Truszyńska-Zawisza



ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RETATRUTYDU NA PODSTAWIE BADAŃ KLINICZNYCH FAZY I I II

Analysis of the safety profile of retatrutide
based on phase I and II clinical trials



Kinga Brzdęk, Michał Brzdęk

Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

Kinga Brzdęk –  0009-0009-2339-8684
Michał Brzdęk –  0000-0002-1180-9230

Streszczenie

Otyłość stanowi narastający problem dla zdrowia publicznego na całym świecie. Wymaga to opracowania i wdrożenia nowych, skuteczniejszych strategii interwencyjnych. Obecnie prowadzone badania nad nowymi metodami farmakoterapii w leczeniu otyłości dostarczają obiecujących wyników. Najnowszym osiągnięciem w tej dziedzinie jest retatrutyd, będący potrójnym agonistą receptorów glukozależnego peptydu insulinotropowego, glukagonopodobnego peptydu oraz glukagonu. Praca ta ma na celu szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa retatrutytu na podstawie dostępnych badań klinicznych fazy I oraz II. Retatrutyd wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa, a najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Wyniki wstępnych badań są obiecujące, co stanowi motywację do dalszego pogłębiania wiedzy na temat tego leku. Pomimo obiecujących rezultatów, niezbędne jest kontynuowanie badań w celu dokładniejszego zrozumienia mechanizmów działania trójagonistów oraz oceny ich długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa. Takie badania będą kluczowe do planowania spersonalizowanych strategii terapeutycznych oraz optymalizacji ich klinicznej użyteczności w różnych grupach pacjentów.

Abstract

Obesity represents an escalating global public health concern, necessitating the development and implementation of new, more effective intervention strategies. Ongoing research into novel pharmacological treatments for obesity is yielding promising results. The latest advancement in this field is retatrutide, a triple agonist targeting the receptors for glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide-1, and glucagon. This study aims to provide a detailed analysis of the safety profile of retatrutide based on data from available phase I and II clinical trials. Retatrutide demonstrated a favorable safety profile, with gastrointestinal symptoms being the most commonly reported adverse effects. These preliminary findings are promising and warrant further investigation. Although the results are encouraging, further research is needed to elucidate the mechanisms of action of triple agonists and assess their long-term efficacy. Such studies will be crucial for guiding personalized therapeutic strategies and optimizing their clinical utility across various patient groups.

Słowa kluczowe: otyłość; retatrutyd; agoniści wieloreceptorowi

Keywords: obesity; retatrutide; multireceptor agonists

DOI 10.53301/lw/197354

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.10.2024

Zaakceptowano do druku: 13.12.2024

Autor do korespondencji:

Kinga Brzdęk
Klinika Chorób Zakaźnych WSzZ, Collegium Medicum,
Uniwersytet Jana Kochanowskiego,
ul. IX Wieków Kielc 19A, 25-317 Kielce
e-mail: brzdekinga@gmail.com

Wstęp

Otyłość, według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO), to nadmierne lub nieprawidłowe gromadzenie się tłuszczu, które niekorzystnie wpływa na zdrowie. W diagnostyce otyłości stosuje się wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI). Wartość BMI ≥ 25 kg/m² świadczy o nadwadze, natomiast wartość ≥ 30 kg/m² – o otyłości [1].

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez WHO, w 2022 roku jedna na osiem osób na świecie żyła z otyłością. Według tego samego raportu aż 2,5 miliarda (43%) dorosłych ludzi na świecie miało nadwagę, a wśród nich 890 milionów (16%) – otyłość. Dane z populacji pediatrycznej również są bardzo niepokojące. W porównaniu z rokiem 1990 częstość występowania otyłości wśród nastolatków wzrosła czterokrotnie. Co więcej, w 2022 roku ponad 390 milionów dzieci i młodzieży w wieku 5–19 lat miało nadwagę, w tym 160 milionów otyłość [2]. W Polsce według Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS) 21% dorosłych choruje na otyłość, a 38% ma nadwagę. Natomiast w polskiej populacji pediatrycznej nadwagę lub otyłość ma 12,2% chłopców oraz 10% dziewczynek [3].

Dane z 2023 roku, zawarte w Światowym Atlasie Otyłości, sugerują, że w 2035 roku 4 miliardy ludzi będzie zmagać się z nadwagą lub otyłością. Aż 51% populacji dorosłych będzie miało nadwagę, z czego 24% – otyłość. Wzrost częstości występowania otyłości będzie najbardziej dramatyczny wśród dzieci i młodzieży. Odsetek otyłych chłopców na świecie zwiększy się w latach 2020–2035 z 10% do 20%, a odsetek dziewcząt – z 8% do 18% [4].

Otyłość jest przewlekłą chorobą, która nie ustępuje samistnie i ma skłonność do nawrotów. Jeśli nie jest leczona, może prowadzić do wielu powikłań, głównie chorób sercowo-naczyniowych. Nadmiar tkanki tłuszczowej w organizmie przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego u 60–70% osób. Ponadto około 80% chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym ma podwyższoną masę ciała. Nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa odgrywa również istotną rolę w patogenezie udarów mózgu – szacuje się, że odpowiada za 64% przypadków udarów niedokrwiennych i 24% udarów krwotocznych. Co więcej, ryzyko żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej wzrasta 2–3-krotnie. Nadmierna masa sprzyja także rozwojowi choroby zwyrodnieniowej stawów, w tym stawów kręgosłupa, a także obturacyjnego bezdechu sennego, wysiłkowego nietrzymania moczu oraz cukrzycy typu 2 [5]. Według danych Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) osoby z nadwagą i otyłością żyją średnio o cztery lata krócej w porównaniu z tymi, które mają prawidłową masę ciała. Nadwaga i otyłość zwiększają ryzyko zgonu o 22–91%, co wskazuje na ich większe znaczenie kliniczne niż wcześniej sądzono. Szacuje się, że w USA jedna na sześć osób umiera z powodu powikłań związanych z nadwagą lub otyłością [6].

Zgodnie z wytycznymi American Association of Clinical Endocrinologists oraz American College of Endocrinology, w leczeniu otyłości wyróżnia się trzy kluczowe stra-

tegie: modyfikację stylu życia (w tym dietę), leczenie farmakologiczne oraz interwencje chirurgiczne. Podstawą terapii jest modyfikacja stylu życia, obejmująca kontrolę nawyków żywieniowych, zwiększenie aktywności fizycznej oraz wsparcie emocjonalne i motywacyjne. Takie postępowanie powinno być zalecane wszystkim pacjentom z nadwagą lub otyłością. W przypadku braku zadowalających efektów rekomenduje się wprowadzenie farmakoterapii lub leczenia bariatrycznego [7].

W ostatnich latach opracowano wiele metod leczenia otyłości, w tym różne podejścia farmakologiczne. Jednym z obiecujących leków jest retatrutyd (RTT) – potrójny agonista receptorów glukozależnego peptydu insulinotropowego (GIP), glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) oraz glukagonu. Obecnie trwają liczne badania mające na celu dokładniejszą ocenę jego skuteczności oraz bezpieczeństwa. Jeśli ich wyniki okażą się pozytywne, RTT może uzyskać nowe wskazania terapeutyczne, co miałyby istotne znaczenie dla pacjentów z otyłością.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest porównanie wyników badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania RTT. Przeprowadzona analiza umożliwi ocenę ewentualnych różnic w profilu bezpieczeństwa tego leku w różnych warunkach badawczych, co może przyczynić się do lepszego zrozumienia jego potencjalnych korzyści i ograniczeń w kontekście terapii otyłości.

Metodologia

W celu dokładnej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania RTT dokonano szczegółowego przeglądu literatury, bez ograniczeń dotyczących czasu publikacji, języka czy typu badania. Wyszukiwania przeprowadzono w bazach danych takich jak PubMed, IEEE Xplore, ScienceDirect oraz Google Scholar, przy użyciu następujących słów kluczowych: „retatrutide”, „retatrutide and obesity”, „triple GIP, glucagon and GLP-1 receptor agonists”.

Kryteria włączenia obejmowały badania dotyczące przynajmniej jednego z następujących tematów: retatrutyd, otyłość, potrójni agonisci receptorów GIP, GLP-1 i glukagonu. Kryteriami wykluczenia były publikacje nierecenzowane, zdublowane lub niezwiązane z tematem.

W wyniku wstępnej selekcji zidentyfikowano 122 publikacje, które poddano dalszej weryfikacji. Proces selekcji obejmował usunięcie duplikatów, szczegółową analizę oraz wybór najbardziej adekwatnych prac. Ostatecznie, po zastosowaniu kryteriów wykluczenia, do analizy zakwalifikowano 25 publikacji. Wybrane artykuły obejmowały różne rodzaje badań, w tym badania kliniczne, metaanalizy oraz przeglądy systematyczne, dostarczając kompleksowych danych na temat omawianego zagadnienia.

Dyskusja

Aktualne podejście do terapii otyłości

Wszystkim pacjentom z otyłością należy zalecać zmianę diety i zwiększenie aktywności fizycznej. W przypadkach,

gdy takie działania nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, warto rozważyć włączenie leczenia farmakologicznego. W ostatnich latach Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) zatwierdziła kilka leków do leczenia otyłości: fenterminę do krótkoterminowego leczenia otyłości oraz pięć leków do stosowania długoterminowego (orlistat, fentermina z topiramatem, bupropion z naltreksonem, liraglutyd oraz semaglutyd) [8]. W badaniu fazy III, trwającym 28 tygodni, oceniającym skuteczność połączenia naltreksonu i bupropionu, wykazano średnią redukcję masy ciała o 5,7% w grupie badawczej, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo [8, 9]. W innym badaniu fazy III, analizującym wpływ liraglutynu na redukcję masy ciała, odnotowano spadek masy ciała o 5,7% w grupie badawczej, w porównaniu z 1,6% w grupie placebo [8, 10]. Semaglutyd jako pierwszy lek stosowany w badaniach fazy III pozwolił osiągnąć dwucyfrową redukcję masy ciała – w badaniu STEP-1 odnotowano średni spadek o 14,9% [8, 11]. Najnowszym lekiem jest tirzepatyd, który wykazał najwyższą skuteczność – w badaniu fazy III, trwającym 88 tygodni, redukcja masy ciała wyniosła średnio 25,3% [8, 12].

Głównym celem farmakoterapii otyłości jest zmniejszenie ryzyka powikłań oraz korzystny wpływ na już istniejące schorzenia. Obecnie jedynie semaglutyd ma udowodniony korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, co zostało potwierdzone w badaniu SELECT [8, 13].

Należy jednak podkreślić, że najskuteczniejszą metodą leczenia otyłości pozostaje chirurgia bariatryczna i metaboliczna. W zaleceniach American Association of Clinical Endocrinologists i American College of Endocrinology zawarto zwięzły algorytm postępowania, w którym wybór optymalnej metody leczenia jest uzależniony od BMI oraz obecności chorób towarzyszących [7]. U osób z BMI przekraczającym 27 kg/m² oraz powikłaniami otyłości, takimi jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowo-lipidowej, choroba wieńcowa czy obturacyjny bezdech senny, należy rozważyć leczenie farmakologiczne. Jest ono również zalecane u osób z BMI powyżej 30 kg/m², niezależnie od obecności chorób współistniejących. Operacje bariatryczne prowadzą do istotnej i trwałej utraty masy ciała oraz poprawy w zakresie schorzeń związanych z otyłością u większości pacjentów. W analizie obejmującej 161 756 osób średnia redukcja BMI po pięciu latach od operacji wynosiła od 12 do 17 jednostek, przy 30-dniowej śmiertelności na poziomie 0,08% oraz ogólnej śmiertelności pooperacyjnej 0,31% [14].

Mechanizm działania retatrutydu

Retatrutyd jest agonistą receptorów GIP, GLP-1 oraz glukagonu. GLP-1 to hormon inkretynowy wydzielany przez układ pokarmowy, który stymuluje komórki beta trzustki do produkcji insuliny. Receptory GLP-1 znajdują się w sercu, nerkach, ośrodkowym układzie nerwowym, a także w płucach, przewodzie pokarmowym oraz trzustce. Badania wykazały, że GLP-1 spowalnia opróżnianie żołądka zarówno po posiłku, jak i na czczo, a także wpływa na rozluźnienie mięśni żołądka, co pozwala na jego większe rozciągnięcie. W rezultacie prowadzi to do obniżenia stężenia glukozy we krwi po posiłku oraz wywiera korzystny wpływ metaboliczny na organizm [15].

Drugim celem działania RTT jest receptor GIP, który znajduje się głównie w komórkach beta trzustki oraz ośrodkowym układzie nerwowym [16]. GIP działa synergistycznie z GLP-1, wpływa na metabolizm tłuszczu poprzez wspieranie lipogenezy, a także wspomaga transport kwasów tłuszczowych do adipocytów. Dodatkowo hamuje motorykę żołądka [17]. Zarówno GLP-1, jak i GIP mają właściwości inkretynowe, co oznacza, że stymulują wydzielanie insuliny w odpowiedzi na obecność glukozy. Gdy stężenie glukozy jest niskie, GLP-1 oraz GIP nie wpływają znacząco na stężenie insuliny [18]. Poprzez spowolnienie opróżniania żołądka oraz działanie na ośrodek sytości, oba hormony pośrednio przyczyniają się do redukcji tkanki tłuszczowej.

Trzecim receptorem, na który oddziałuje RTT, jest receptor dla glukagonu. Receptory te zlokalizowane są w wątrobie, nerkach, nadnerczach, śledzionie, a także w ośrodkowym układzie nerwowym. Glukagon to hormon peptydowy, który odgrywa kluczową rolę w regulacji stężenia glukozy we krwi. Jest wydzielany przez komórki alfa trzustki w odpowiedzi na obniżoną glikemię. Hormon ten stymuluje procesy takie jak lipoliza, glukoneogeneza i glikogenoliza, co prowadzi do podwyższenia stężenia glukozy we krwi. Działa przeciwnie do insuliny. Ponadto glukagon wpływa na inne tkanki, zwiększając katabolizm białek i uwalniając aminokwasy do krwi [19]. Działając na te trzy receptory, RTT naśladuje naturalne hormony organizmu, co umożliwi regulację stężenia glukozy we krwi oraz wywiera korzystny efekt metaboliczny [20].

Badania *in vitro* oraz badania przedkliniczne nad retatrutydem

Retatrutyd, znany także jako LY3437943, jest nowym środkiem farmakologicznym opracowanym przez firmę Eli Lilly, przeznaczonym do terapii otyłości. W odróżnieniu od wcześniejszych generacji leków o podobnym przeznaczeniu, oddziałuje na trzy receptory: GIP, GLP-1, glukagonowy. Pierwszym etapem oceny nowego związku były badania *in vitro* nad jego działaniem. Wyniki opublikowane w 2019 roku wykazały, że RTT efektywnie pobudza syntezę glukozy w hepatocytach, w sposób zbliżony do endogennego działania glukagonu w ludzkich modelach komórkowych. Ponadto, podobnie jak naturalne hormony GIP oraz GLP-1, RTT skutecznie inicjuje lipolizę w adipocytach [21, 22].

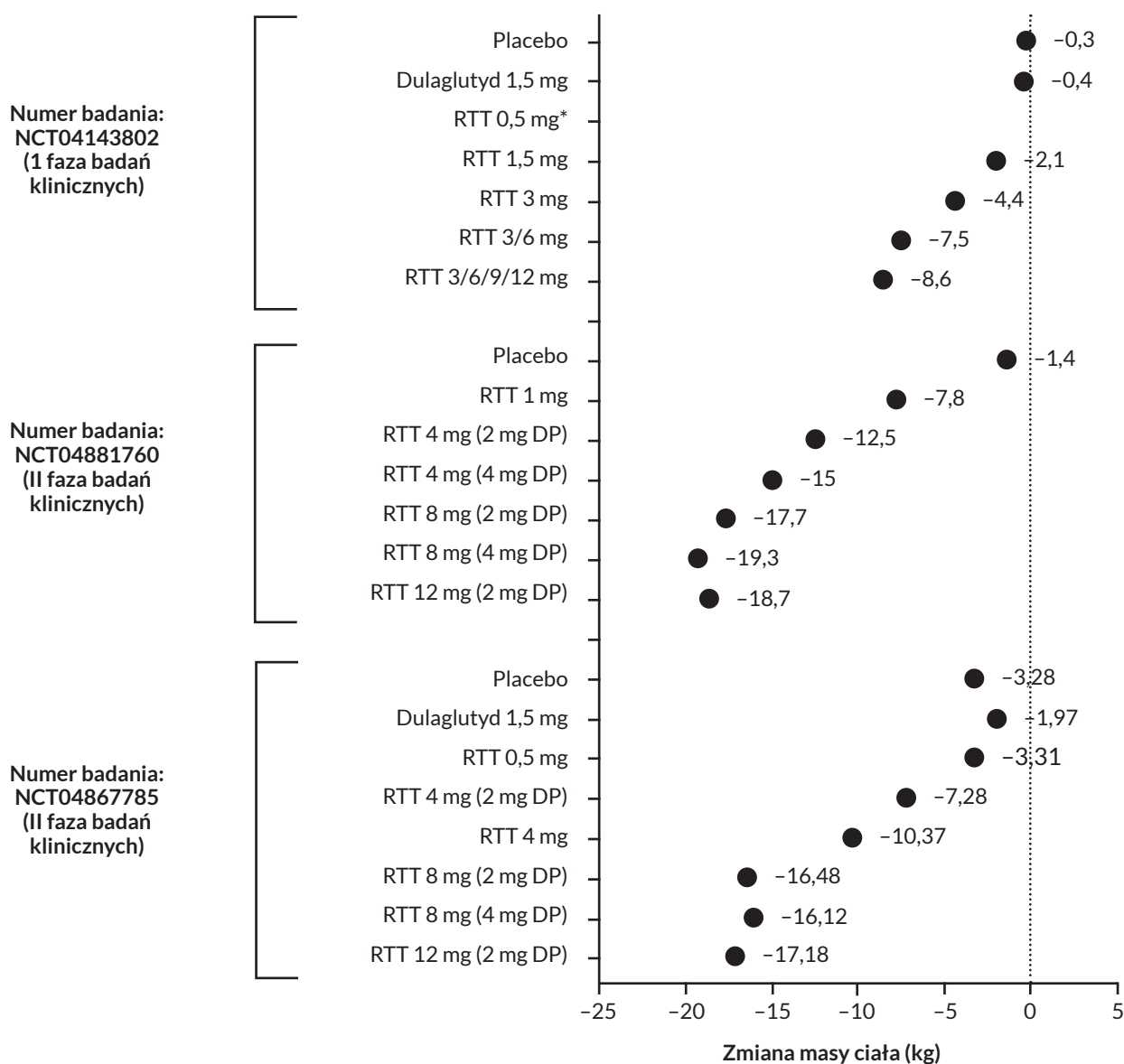
W 2018 roku opublikowano pierwsze badania oceniające wpływ RTT na gryzonie. Potwierdziły one potrójne działanie agonistyczne wobec receptorów GIP, GLP-1, glukagonowego [21, 23, 24]. W jednym z nich dokonano także analizy wpływu RTT na masę ciała, skład ciała, metabolizm energetyczny oraz stłuszczenie wątroby. Wyniki pokazały, że podawanie tego leku powodowało spadek masy ciała oraz zmniejszone spożycie kalorii, przy czym efekty te były zależne od dawki (maksymalnie zmiana masy ciała w czasie trwania badania sięgała do 59,7%). Myszy traciły głównie tkankę tłuszczową, przy minimalnym wpływie na masę mięśniową. Przykładowo w grupie otrzymującej 30 mg RTT masa tłuszczowa zmniejszyła się o 86,8%, a masa beztłuszczowa o 31,1% w porównaniu do wartości wyjściowych. Zaobserwowano również obniżenie stężenia glukozy i insuliny we krwi, co sugeruje potencjalną poprawę kontroli glikemii i wrażliwości na insulinę [25].

W 2022 roku przeprowadzono badanie porównujące skuteczność tirzepatytu i RTT w redukowaniu masy ciała u myszy z otyłością. Tirzepatyd, będący pierwszym podwójnym agonistą receptorów GLP-1 oraz GIP, spowodował redukcję masy ciała o 21,2%. Natomiast RTT, podawany codziennie w dawce 10 nmol/kg doprowadził do spadku masy ciała o 36,9%, czemu towarzyszyło znaczne zmniejszenie spożycia kalorii [21].

Badanie kliniczne I fazy NCT04143802

W następstwie obiecujących wyników badań przeprowadzonych *in vitro* oraz na zwierzętach podjęto decyzję o rozpoczęciu badania klinicznego fazy I (NCT04143802) [26]. Celem tego badania była ocena działań niepożądanych leku LY3437943 u pacjentów z cukrzycą typu 2. W ramach protokołu badawczego zostały przeprowadzone analizy krwi w celu zbadania farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych właściwości badanego preparatu,

a także jego wpływu na organizm. Uczestnicy badania zostali losowo przypisani do grup otrzymujących podskórne iniekcje LY3437943, dulaglutytu bądź placebo, w celu umożliwienia porównania efektów działania badanej substancji w odniesieniu do terapii kontrolnych. Do badania zostali włączeni pacjenci z cukrzycą trwającą co najmniej 3 miesiące, hemoglobiną glikowaną (HbA_{1c}) $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,5\%$, leczeni dietą lub metforminą, ze stabilną masą ciała od 3 miesięcy, z BMI między 23 kg/m^2 a 50 kg/m^2 . W badaniu wzięło udział 72 ochotników, którym podawano placebo, dulaglutyd lub RTT. Ukończyło je tylko 42 pacjentów, co było w dużej mierze związane z pandemią COVID-19. Spośród 72 uczestników połowę (37 osób) stanowiły kobiety, ich średni wiek wynosił 58 lat, a średnie BMI 32 kg/m^2 . Wyniki badań klinicznych fazy I wykazały, że RTT istotnie zredukował dobowe stężenie glukozy we krwi do $-4,4 \text{ mmol/L}$ oraz do $-1,9\%$ stężenie HbA_{1c} w trzech grupach pacjentów otrzymujących najwyższe dawki tego leku. Średnie ciśnienie skurczowe



DP – dawka początkowa; RTT – retatrutyd

* Ze względu na ograniczenia związane z pandemią COVID-19 żaden uczestnik nie ukończył badania

Rycina 1. Zmiany masy ciała w zależności od badanego leku i jego dawki w badaniach klinicznych NCT04143802, NCT04881760 i NCT04867785

Tabela 1. Profil bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych fazy I i II

Badanie	Podgrupa	Co najmniej 1 ZN n (%)	Poważne ZN n (%)	ZN prowadzące do odstawienia leku n (%)	Zgon n (%)
NCT04867785 [21]	Placebo (n = 45)	28 (62)	3 (7)	2 (4)	0
	RTT 0,5 mg (n = 47)	26 (55)	3 (6)	1 (2)	0
	RTT 4 mg (2 mg DP) (n = 23)	13 (57)	1 (4)	0	0
	RTT 4 mg (n = 24)	19 (79)	2 (8)	1 (4)	0
	RTT 8 mg (2 mg DP) (n = 26)	19 (73)	2 (8)	3 (12)	0
	RTT 8 mg (4 mg DP) (n = 24)	17 (71)	1 (4)	4 (17)	0
	RTT 12 mg (2 mg DP) (n = 46)	35 (75)	2 (4)	7 (15)	0
	Dulaglutyd 1,5 mg (n = 46)	31 (67)	1 (2)	1 (2)	0
Cała grupa (n = 281)	188 (67)	15 (5)	19 (7)	0	
NCT04881760 [20]	Placebo (n = 70)	49 (70)	3 (4)	0	0
	RTT 1 mg (n = 69)	58 (84)	3 (4)	5 (7)	0
	RTT 4 mg (2 mg DP) (n = 33)	24 (73)	0	2 (6)	0
	RTT 4 mg (4 mg DP) (n = 33)	28 (85)	2 (6)	3 (9)	1 (3)
	RTT 8 mg (2 mg DP) (n = 35)	28 (80)	1 (3)	5 (14)	0
	RTT 8 mg (4 mg DP) (n = 35)	33 (94)	2 (6)	2 (6)	0
	RTT 12 mg (2 mg DP) (n = 62)	57 (92)	2 (3)	10 (16)	0
	Cała grupa (n = 337)	277 (82)	13 (4)	27 (8)	1 (<1)
NCT04143802 [19]	Placebo (n = 15)	8 (53)	1 (7)	0	1 (7)
	Dulaglutyd 1,5 mg (n = 5)	3 (60)	1 (20)	0	0
	RTT 0,5 mg (n = 9)	3 (33)	1 (11)	1 (11)	0
	RTT 1,5 mg (n = 9)	5 (56)	1 (11)	2 (22)	0
	RTT 3 mg (n = 11)	5 (46)	0	0	0
	RTT 3/6 mg (n = 11)	9 (82)	0	0	0
	RTT 3/6/9/12 mg (n = 12)	11 (92)	0	1 (9)	0
	Cała grupa (n = 72)	44 (61)	5 (7)	4 (6)	1 (1)

DP – dawka początkowa; RTT – retatruzyd; ZN – zdarzenie niepożądane

wykazało ogólną tendencję spadkową względem wartości początkowych w grupach otrzymujących LY3437943, ze spadkiem 12 mmHg. Niewielką tendencję spadkową odnotowano także w przypadku ciśnienia rozkurczowego, które obniżyło się o ok. 2 mmHg. Ponadto odnotowano zależne od wielkości dawki obniżenie masy ciała do -8,6 kg, przy czym najistotniejsza redukcja masy ciała wystąpiła w grupie przyjmującej wzrastające dawki leku, kolejno 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg. Zmniejszenie masy ciała w zależności od dawki przedstawiono na rycinie 1.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 33 (63%) spośród 52 uczestników otrzymujących LY3437943, trzech (60%) z pięciu uczestników otrzymujących dulaglutyd w dawkach 1,5 mg oraz u ośmiu (53%) z 15 uczestników z grupy placebo. Ponadto 23 (44%) z 52 uczestników otrzymujących LY3437943 zgłosiło zdarzenia niepożądane uznane za powiązane z badanym leczeniem. Odsetek takich zdarzeń niepożądanych wzrastał wraz ze zwiększaniem dawki leku.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z układem pokarmowym były biegunka i nudności. Zdarzenia te odnotowano u dziewięciu (33%) uczestników z grupy placebo, 12 (60%) z grupy otrzymującej dulaglutyd oraz u 24 (46%) z grupy otrzymującej LY3437943. W całym badaniu czterech (6%) uczestników przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożąda-

nych, z czego dwa związane były z zastosowanym leczeniem. U czterech uczestników badania zgłoszono sześć poważnych zdarzeń niepożądanych, z których żadne nie zostało uznane za związane z badanym lekiem. Jeden zgon wystąpił u uczestnika otrzymującego placebo i był spowodowany wypadkiem samochodowym.

Badanie kliniczne II fazy NCT04881760

Po zakończeniu pierwszych faz przeprowadzono dwa oddzielne badania fazy II [27, 28]. Głównym celem badania NCT04881760 była ocena procentowej zmiany masy ciała u dorosłych w porównaniu do wartości początkowej po 24 i 48 tygodniach [28]. Badanie oparte było na metodzie podwójnie ślepej próby, randomizacji oraz grupie kontrolnej placebo, w którym udział wzięli dorośli z BMI wynoszącym co najmniej 30 kg/m² lub z BMI w przedziale od 27 kg/m² do 30 kg/m², u których występowało przynajmniej jedno schorzenie związane z nadmierną masą ciała. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do siedmiu grup w stosunku 2:1:1:1:1:2:2, z których każda otrzymywała różne dawki RTT podawanego podskórnie (1 mg, 4 mg [z dawką początkową 2 mg], 4 mg [z dawką początkową 4 mg], 8 mg [z dawką początkową 2 mg], 8 mg [z dawką początkową 4 mg], 12 mg [z dawką początkową 2 mg]) lub placebo. Lek podawano raz w tygodniu przez 48 tygodni. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę masy ciała po 48 tygodniach

Tabela 2. Najczęstsze zdarzenia niepożądane w badaniach klinicznych fazy I oraz II

Badanie	Podgrupa	Nudności n (%)	Biegunka n (%)	Zaparcia n (%)	COVID-19 n (%)	Wymioty n (%)
NCT04867785 [21]	Placebo (n = 45)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	3 (7)	1 (2)
	RTT 0,5 mg (n = 47)	2 (4)	1 (2)	3 (6)	5 (11)	1 (2)
	RTT 4 mg (2 mg DP) (n = 23)	2 (9)	2 (9)	2 (9)	3 (13)	1 (4)
	RTT 4 mg (n = 24)	6 (25)	6 (25)	4 (17)	1 (4)	0
	RTT 8 mg (2 mg DP) (n = 26)	7 (27)	5 (19)	3 (12)	1 (4)	2 (8)
	RTT 8 mg (4 mg DP) (n = 24)	10 (42)	7 (29)	2 (8)	1 (4)	4 (17)
	RTT 12 mg (2 mg DP) (n = 46)	9 (20)	7 (15)	5 (11)	2 (4)	5 (11)
	Dulaglutyd 1,5 mg (n = 46)	8 (17)	4 (9)	3 (7)	4 (9)	4 (9)
	Cała grupa (n = 281)	46 (16)	34 (12)	23 (8)	20 (7)	18 (6)
NCT04881760 [20]	Placebo (n = 70)	8 (11)	8 (11)	2 (3)	14 (20)	1 (1)
	RTT 1 mg (n = 69)	10 (14)	6 (9)	5 (7)	13 (19)	2 (3)
	RTT 4 mg (2 mg DP) (n = 33)	6 (18)	4 (12)	5 (15)	4 (12)	4 (12)
	RTT 4 mg (4 mg DP) (n = 33)	12 (36)	4 (12)	2 (6)	6 (18)	4 (12)
	RTT 8 mg (2 mg DP) (n = 35)	6 (17)	7 (20)	4 (11)	6 (17)	2 (6)
	RTT 8 mg (4 mg DP) (n = 35)	21 (60)	7 (20)	4 (11)	12 (34)	9 (26)
	RTT 12 mg (2 mg DP) (n = 62)	28 (45)	9 (15)	10 (16)	15 (24)	12 (19)
	Cała grupa (n = 337)	91 (27)	45 (13)	32 (9)	70 (21)	34 (10)
NCT04143802 [19]	Placebo (n = 15)	2 (13)	2 (13)	1 (7)	b.d.	0
	Dulaglutyd 1,5 mg (n = 5)	2 (20)	3 (60)	0	b.d.	1 (20)
	RTT 0,5 mg (n = 9)	0	1 (11)	0	b.d.	0
	RTT 1,5 mg (n = 9)	0	3 (33)	1 (11)	b.d.	1 (11)
	RTT 3 mg (n = 11)	1 (9)	1 (9)	1 (9)	b.d.	0
	RTT 3/6 mg (n = 11)	4 (36)	2 (18)	1 (9)	b.d.	0
	RTT 3/6/9/12 mg (n = 12)	6 (50)	6 (50)	1 (8)	b.d.	3 (25)
		Cała grupa (n = 72)	15 (2)	17 (2)	5 (7)	b.d.

b.d. - brak danych; DP - dawka początkowa; RTT - retatrutyd

oraz odsetek uczestników, którzy osiągnęli redukcję masy o co najmniej 5%, 10% lub 15%. Bardzo ważnym elementem była także ocena profilu bezpieczeństwa leku. W badaniu wzięto udział 338 pacjentów, z których 52% stanowili mężczyźni. Średnia masa ciała wynosiła 107,7 kg, a BMI 37,3 kg/m², przy czym aż 30% miało BMI >40 kg/m². Zmianę masy ciała podczas badania w zależności od dawki przedstawia rycina 1. W trakcie badania zdarzenia niepożądane w okresie leczenia zgłoszono u 70% uczestników z grupy placebo oraz u 73–94% uczestników otrzymujących RTT, przy czym największa częstość występowania tych zdarzeń była obserwowana w grupach przyjmujących dawki 8 mg i 12 mg. Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło od 6% do 16% osób leczonych RTT, natomiast w grupie placebo żaden uczestnik nie przerwał leczenia z tego powodu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, biegunka, wymioty i zaparcia, które występowały częściej u pacjentów przyjmujących RTT niż placebo. Zdarzenia te występowały głównie podczas fazy zwiększania dawki, zazwyczaj miały łagodny lub umiarkowany charakter i były częstsze w grupach otrzymujących wyższe dawki. Uczestnicy, którzy rozpoczęli terapię od niższej dawki początkowej (2 mg w porównaniu do 4 mg), zgłaszali mniejszą intensywność tych objawów. Zdarzenia te były również najczęstszą przyczyną przerwania leczenia. Szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa przedstawia tabela 1.

Badanie kliniczne II fazy NCT04867785

W okresie od 13 maja 2021 r. do 13 czerwca 2022 r. w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono kolejne badanie kliniczne fazy II (NCT04867785), mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RTT w różnych dawkach u osób z cukrzycą typu 2 [27]. Było to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie, kontrolowane placebo, przeprowadzone w 42 ośrodkach. Wzięło w nim udział 281 uczestników. Średnia wieku wynosiła 56,2 roku, a średni czas trwania cukrzycy – 8,1 roku. Wśród badanych 56% (156 osób) stanowiły kobiety, 84% (235 osób) przedstawiciele rasy białej. Wszyscy uczestnicy zostali zobowiązani do modyfikacji stylu życia, w tym zwiększenia aktywności fizycznej. Kryterium włączenia była rozpoznana cukrzyca typu 2, z poziomem HbA_{1c} w zakresie od 7,0% do 10,5%. Uczestnicy byli wcześniej leczeni jedynie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych lub stałej dawki metforminy przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym. Badanych przydzielono losowo do ośmiu grup (w stosunku 2:2:2:1:1:1:1:2) otrzymujących cotygodniowe iniekcje placebo, 1,5 mg dulaglutylu lub RTT w dawkach podtrzymujących: 0,5 mg; 4 mg (z dawką początkową 2 mg); 4 mg (bez zwiększania dawki); 8 mg (z dawką początkową 2 mg); 8 mg (z dawką początkową 4 mg) lub 12 mg (z dawką początkową 2 mg). Wyniki badania wykazały, że utrata masy ciała była znacząco większa w grupach otrzymujących dawki RTT ≥4 mg w porównaniu z grupą

Tabela 3. Szczegóły dotyczące metodologii, kryteria włączenia oraz punkty końcowe badań trzech faz klinicznych TRIUMPH

	TRIUMPH-1 [22]	TRIUMPH-2 [23]	TRIUMPH-3 [24]	TRIUMPH-4 [25]
Placebo	+	+	+	+
Podwójnie ślepa próba	+	+	+	+
Randomizacja	+	+	+	+
Liczba uczestników	2100	100	1800	405
Kryteria włączenia (muszą być spełnione wszystkie)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat • BMI ≥30,0 kg/m², lub ≥27,0 kg/m² z ≥1 następujących schorzeń: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, OBS lub CVD • ≥1 nieudany wysiłek dietetyczny w celu redukcji MC 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat • BMI ≥27,0 kg/m² • T2DM • stabilne leczenie T2DM przez co najmniej 90 dni • ≥1 nieudany wysiłek dietetyczny w celu redukcji MC 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat • BMI ≥35,0 kg/m² • CVD z ≥1 z poniższych: wcześniejszy MI, wcześniejszy udar niedokrwieny lub krwotoczny lub objawowa PAD • ≥1 nieudany wysiłek dietetyczny w celu redukcji MC 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat • BMI ≥27,0 kg/m² • ≥1 nieudany wysiłek dietetyczny w celu redukcji MC • Inne*
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RTT u uczestników z otyłością lub nadwagą, w tym w podgrupie ChZS i OBS	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RTT u uczestników z T2DM i otyłością lub nadwagą, w tym w podgrupie uczestników z OBS	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa podawania RTT raz w tygodniu u uczestników z otyłością i CVD	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności cotygodniowego podawania RTT uczestnikom z otyłością lub nadwagą i ChZS
Długość badania	89 tygodni	89 tygodni	113 tygodni	77 tygodni
Model interwencji	Podział równomierny między placebo a RTT			
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Procentowa zmiana MC w stosunku do wartości wyjściowej • Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali WOMAC dla podgrupy ChZS • Zmiana AHI w stosunku do wartości wyjściowej dla podgrupy OBS 	<ul style="list-style-type: none"> • Procentowa zmiana MC w stosunku do wartości wyjściowej • Zmiana AHI w stosunku do wartości wyjściowej dla podgrupy OBS 	<ul style="list-style-type: none"> • Procentowa zmiana MC w stosunku do wartości wyjściowej 	<ul style="list-style-type: none"> • Procentowa zmiana MC w stosunku do wartości wyjściowej • Zmiana wyniku w skali WOMAC w stosunku do wartości wyjściowej
<p>ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów; OBS – obturacyjny bezdech senny; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; AHI – Apnea-Hypopnea Index; T2DM (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i>) – cukrzyca typu 2; CVD (ang. <i>cardiovascular disease</i>) – choroba sercowo-naczyniowa; MC – masa ciała; MI (ang. <i>myocardial infarction</i>) – zawał mięśnia sercowego; PAD (ang. <i>peripheral arterial disease</i>) – choroba tętnic obwodowych; RTT – retatrutyd</p> <p>* Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ból kolana przez >12 tygodni przed badaniem przesiewowym i obecność bólu kolana przez >15 dni w ciągu ostatniego miesiąca • Badanie rentgenowskie kolana z umiarkowanymi zmianami radiograficznymi (stopień 2 lub 3 w skali Kellgrena-Lawrence'a) • Obecnie spełnia kryteria American College of Rheumatology (kliniczne i radiologiczne) dla ChZS 				

przyjmującą 1,5 mg dulaglutylu oraz placebo. Szczegółowe dane dotyczące zmian masy ciała przedstawiono na rycinie 1. W trakcie badania co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z terapią zgłosiło 68% leczonych RTT (129 z 190), przy czym częstość wzrastała wraz z dawką – od 55% (26 z 47) w grupie 0,5 mg do 79% (19 z 24) w grupie 4 mg. W grupie placebo było to 62% [28 z 45], a w grupie dulaglutylu – 67% [31 z 46]. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z RTT dotyczyły układu pokarmowego i występowały częściej w grupach przyjmujących RTT – od 13% do 50% w grupie RTT w porównaniu z 13% w grupie placebo oraz 35% w grupie dulaglutylu). Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego były częstsze

przy wyższych dawkach RTT, zwłaszcza w grupach, gdzie początkowe dawki wynosiły 4 mg w porównaniu z dawką 2 mg. Większość z nich miała charakter łagodny lub umiarkowany. W sumie 16 z 190 uczestników (8%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, najczęściej ze strony przewodu pokarmowego (3% badanych). Szczegółową analizę profilu bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli 1 i tabeli 2.

Badania kliniczne III fazy: TRIUMPH

Po uzyskaniu obiecujących wyników w badaniach fazy II rozpoczęto cztery badania III fazy w ramach programu TRIUMPH [29–32]. W badaniach tych biorą udział

pacjenci z otyłością III stopnia, a także – w zależności od protokołu – osoby z chorobami sercowo-naczyniowymi, obturacyjnym bezdechem sennym lub chorobami zwrotnymi. Celem badań jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa RTT podawanego raz w tygodniu. Wszystkie badania prowadzone są w modelu randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z zastosowaniem grupy kontrolnej placebo. Rozpoczęły się w maju 2023 roku, a ich zakończenie planowane jest na luty 2026 roku. Szczegóły dotyczące metodologii, kryteriów włączenia oraz punktów końcowych przedstawiono w tabeli 3.

Ograniczenia

Przedstawiona praca, będąca przeglądem literatury, miała na celu zebranie, ocenę i syntezę dostępnych badań dotyczących określonego tematu, jednak nie spełniała kryteriów systematycznego przeglądu literatury. Tego rodzaju analiza wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które warto uwzględnić. Przede wszystkim, subiektywność w doborze materiałów może wpływać na przedstawiony obraz zagadnienia. Ponadto brak oryginalnych danych empirycznych oznacza, że wnioski opierają się wyłącznie na interpretacji dostępnych publikacji. Złożoność tematyczna oraz trudności w łączeniu wyników z różnych źródeł mogą dodatkowo utrudniać formułowanie jednoznacznych wniosków. Należy zatem pamiętać, że przegląd literatury jest cennym, ale nie jedynym narzędziem w procesie badawczym i powinien być uzupełniany innymi metodami analizy naukowej.

Wnioski

Retatrutyd to nowy lek, który stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w leczeniu otyłości. W niniejszym przeglądzie podsumowano dostępne dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa, opierając się na wynikach badań klinicznych fazy I oraz II. Wykazano, że RTT nie tylko skutecznie reguluje glikemię, ale także prowadzi do znaczącej redukcji masy ciała, przy zachowaniu relatywnie korzystnego profilu bezpieczeństwa. Należy jednak zwrócić uwagę na działania niepożądane, szczególnie te związane z układem pokarmowym. Większość z nich miała charakter łagodny lub umiarkowany. Brakuje jednak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania preparatu. Choć dotychczasowe wyniki są obiecujące, konieczne są dalsze badania porównawcze, przeprowadzone na większych grupach pacjentów, aby potwierdzić terapeutyczny potencjał oraz bezpieczeństwo tego nowego potrójnego agonisty receptorów GLP-1, GIP i glukagonu.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Obesity. Available from: <https://www.who.int/health-topics/obesity> (access: 24.10.2024)
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (access: 23.10.2024)
3. Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości (PTLO). Zalecenia PTLO 2022. Available from: <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/303525,1-informacje-ogolne-i-epidemiologia> (access: 20.10.2024)
4. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. London: World Obesity Federation. Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023> (access: 20.10.2024)
5. Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości (PTLO). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość. 2022. Available from: <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/303522,zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-chorych-na-otylosc-2022> (access: 23.10.2024)
6. Harborg S, Kjærgaard KA, Thomsen RW, et al. New Horizons: Epidemiology of Obesity, Diabetes Mellitus, and Cancer Prognosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024; 109: 924–935. doi: 10.1210/clinem/dgad450
7. Cornier MA. A review of current guidelines for the treatment of obesity. *Am J Manag Care*, 2022; 28(15 Suppl): S288–S296. doi: 10.37765/ajmc.2022.89292
8. Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości (PTLO). Polskie stanowisko PTLO. Available from: <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/366128,zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-chorych-na-otylosc-2024-stanowisko-ptlo-wprowadzenie> (access: 28.11.2024)
9. Booth K, Clements JN. Role of bupropion plus naltrexone for the management of obesity. *J Pharm Technol*, 2016; 32: 125–132. doi: 10.1177/8755122515624220
10. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*, 2016; 40: 1310–1319. doi: 10.1038/ijo.2016.52
11. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*, 2021; 384: 989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183
12. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al.; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2024; 331: 38–48. doi: 10.1001/jama.2023.24945
13. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*, 2023; 389: 2221–2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563
14. Chang SH, Stoll CR, Song J, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg*, 2014; 149: 275–287. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3654
15. Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity. *Adv Exp Med Biol*, 2021; 1307: 171–192. doi: 10.1007/5584_2020_496
16. Brzdęk K, Brzdęk M. The impact of tirzepatide on lipid profile based on the SURMOUNT clinical trials. *Lek Wojsk*, 2024; 102: 181–188. doi: 10.53301/lw/189579
17. Mayendraraj A, Rosenkilde MM, Gasbjerg LS. GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells – A review of receptor interactions and co-stimulation. *Peptides*, 2022; 151: 170749. doi: 10.1016/j.peptides.2022.170749
18. Hammoud R, Drucker DJ. Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol*, 2023; 19: 201–216. doi: 10.1038/s41574-022-00783-3
19. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E671–8. doi: 10.1152/ajpendo.00492.2002

20. Kaur M, Misra S. A review of an investigational drug retatrutide, a novel triple agonist agent for the treatment of obesity. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024; 80: 669–676. doi: 10.1007/s00228-024-03646-0
21. Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab*, 2022; 34: 1234–1247.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2022.07.013
22. Galsgaard KD, Pedersen J, Knop FK, et al. Glucagon receptor signaling and lipid metabolism. *Front Physiol*, 2019; 10: 413. doi: 10.3389/fphys.2019.00413
23. Killion EA, Wang J, Yie J, et al. Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models. *Sci Transl Med*, 2018; 10: eaat3392. doi: 10.1126/scitranslmed.aat3392
24. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*, 2018; 18: 3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009
25. Holst JJ, Wewer Albrechtsen NJ, Pedersen J, Knop FK. Glucagon and amino acids are linked in a mutual feedback cycle: The liver- α -cell axis. *Diabetes*, 2017; 66: 235–240. doi: 10.2337/db16-0994
26. Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet*, 2022; 400: 1869–1881. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02033-5
27. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet*, 2023; 402: 529–544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X
28. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*, 2023; 389: 514–526. doi: 10.1056/NEJMoa2301972
29. ClinicalTrials.gov. A study of retatrutide (LY3437943) in participants who have obesity or overweight (NCT05929066). Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05929066> (access: 23.10.2024)
30. ClinicalTrials.gov. A study of retatrutide (LY3437943) in participants with type 2 diabetes mellitus who have obesity or overweight (NCT05929079). Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05929079> (access: 23.10.2024)
31. ClinicalTrials.gov. A study of retatrutide (LY3437943) in participants with obesity and cardiovascular disease (NCT05882045). Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05882045> (access: 23.10.2024)
32. ClinicalTrials.gov. A study of retatrutide (LY3437943) once weekly in participants who have obesity or overweight and osteoarthritis of the knee (TRIUMPH-4). Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05931367> (access: 23.10.2024)



MANAGEMENT OF LUMBAR DISC HERNIATION – A REVIEW OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT

Postępowanie w przepuklinie dysku lędźwiowego –
przegląd leczenia zachowawczego i chirurgicznego



Marcin Piersiak¹, Hubert Sawczuk², Maciej Pachana³, Jan Zabierowski¹, Anna Tomaszewicz¹, Julia Marschollek², Piotr Kukuła¹, Maciej Ziomek⁴

1. 4th Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ, Poland
2. University Clinical Hospital named after Jan Mikulicz-Radecki in Wrocław, Poland
3. 5th Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Kraków, named after Brigadier General Prof. Marian Garlicki, Poland
4. Student, Wrocław Medical University, Poland

Marcin Piersiak – 0009-0004-2199-4670
 Hubert Sawczuk – 0009-0003-2860-9002
 Maciej Pachana – 0009-0001-5862-9755
 Jan Zabierowski 0000-0002-3909-2657
 Anna Tomaszewicz – 0000-0002-0068-3898
 Julia Marschollek – 0000-0002-7038-5431
 Piotr Kukuła – 0009-0001-1474-1534
 Maciej Ziomek – 0009-0007-8027-8983

Abstract

Lumbar disc herniation is considered one of the leading causes of disability worldwide, with a lifetime risk of occurrence as high as 30%. A common initial symptom is pain in the sacro-lumbar region, which may radiate to the buttocks or lower extremities. The management of patients with lumbar disc herniation includes both conservative and surgical treatments. Conservative treatment involves medications, physical therapy, traction and appropriate exercises, and often yields good clinical results in 60–90% of patients. Surgical options include various techniques, such as open discectomy, microdiscectomy, percutaneous laser disc decompression, and percutaneous microscopic discectomy, among others. The purpose of this article is to present therapeutic methods used in the conservative and surgical treatment of lumbar disc herniation and to assess these methods in terms of clinical outcomes.

Streszczenie

Przepuklina dysku lędźwiowego jest zaliczana do jednej z głównych przyczyn niepełnosprawności na świecie. W ciągu całego życia ryzyko jej wystąpienia wynosi nawet 30%. Często pierwszym objawem jest ból w okolicy krzyżowo-lędźwiowej, który może promieniować do pośladków czy kończyny dolnej. W postępowaniu u pacjentów z przepukliną dysku lędźwiowego stosuje się leczenie zachowawcze oraz chirurgiczne. Leczenie zachowawcze składa się z leków, fizykoterapii, trakcji oraz odpowiednich ćwiczeń. Takie postępowanie często przynosi dobre efekty kliniczne u 60–90% pacjentów. W leczeniu chirurgicznym stosuje się różne techniki, takie jak otwarta discektomia, mikrodiscektomia, przeszskórna laserowa dekompresja dysku, przeszskórna mikroskopowa discektomia i wiele innych. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie metod terapeutycznych używanych w leczeniu zachowawczym i chirurgicznym przepukliny dysku lędźwiowego oraz ich ocena w kontekście wyników klinicznych.

Keywords: disc herniation; LDH management; discectomy; disc; spinal surgery

Słowa kluczowe: przepuklina dysku; postępowanie w LDH; discektomia; dysk; operacja kręgosłupa

DOI 10.53301/lw/199353

Received: 17.10.2024

Accepted: 19.12.2024

Corresponding author:

Marcin Piersiak
 4th Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ,
 26 Storczykowa Str., 52-221 Wrocław
 e-mail: lek.nicram@gmail.com

Introduction

Lumbar disc herniation (LDH) is a common cause of patient complaints of back pain and radiculopathy. It predominantly occurs in patients between the ages of 24 and 45, with a male-to-female ratio of 2:1. Over 95% of lumbar herniations occur at the L4–L5 or L5–S1 levels in patients aged 25 to 55. LDH is considered one of the leading causes of disability worldwide, with a lifetime risk of approximately 30% [1–4].

Intervertebral disc herniation refers to a situation where the nucleus pulposus protrudes or extrudes through the fibrous ring beyond the intervertebral space. This may result in compression of the spinal nerve roots and the meningeal sac, leading to radiculopathy. Low back pain is a common initial symptom of LDH. It can radiate to the buttocks or lower extremities, typically unilaterally. Symptoms often worsen with physical exertion, sedentary lifestyle, squatting, and tend to subside after rest. Root symptoms, on the other hand, may be increased by activities such as sneezing, coughing, standing, or walking [3, 4].

In the diagnosis of LDH with radiculopathy, assessment of sphincter function, evaluation of muscle strength and sensory disturbances, as well as Lasegue's sign and crossed Lasegue's sign, may be useful. The gold standard in suspected LDH is MRI, which has a diagnostic accuracy of up to 97% [4].

The basis of treatment is conservative management focused on exercise and pain control with pharmacological agents. Nearly 60–90% of patients experience clinical improvement or even spontaneous regression already at this stage of treatment. If conservative treatment fails, surgical intervention with discectomy is indicated [1, 5, 6]. Advances in technology have contributed to the development of various surgical techniques aimed at removing herniated intervertebral discs with minimal tissue damage and, at the same time, the best possible clinical outcomes [7]. Especially important is the development of endoscopic techniques, which allow surgery to be performed under local anesthesia [3].

The traditional technique that finds application in LDH is open discectomy (OD) (with or without fusion surgery), but other surgical approaches can also be employed, such as microdiscectomy (MD), tubular discectomy (TD) (a subtype of microdiscectomy), and percutaneous laser disc decompression (PLDD) [8].

In addition, endoscopic spine surgery can be divided by the characteristics of the endoscopes into percutaneous endoscopic (PED) (or full-endoscopic), microendoscopic (MED), epiduroscopic, and biportal endoscopic techniques [7, 9].

Historical overview

The first true discectomy surgery took place in 1932 and is attributed to Mixter and Barr. Barr's published results (1947) indicated better clinical outcomes for LDH patients treated with surgical decompression and fusion than those treated with discectomy alone. In the 1970s,

these surgeries became so popular that they were even offered to patients with very early, acute symptoms of lumbar disc herniation [10].

In 1977, Caspar and Yaşargil introduced the concept of microsurgical techniques in lumbar disc surgery. The smaller incision and tissue-sparing surgical approach made them superior to open discectomy. This marked the origin of microendoscopic discectomy, which has been improved over the years [11]. Percutaneous decompression surgery was inspired by Hijikata's theory developed in 1975, whose premise was "Reducing intradiscal pressure reduces the irritation of the nerve root and the pain receptors in the annulus and peridiscal area." [12].

Percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PELD) through the intervertebral foramen emerged around 1980. It quickly became popular and a common technique, along with percutaneous endoscopic interlaminar discectomy (PEID) [9]. Seventeen years later, Smith and Foley described microendoscopic discectomy for the first time. The treatment of LDH patients using an endoscope and a minimally invasive transmuscular approach quickly became widespread [13]. In a short period, other minimally invasive surgical procedures such as PED and PLDD also emerged [3]. Tubular retractors combined with endoscopes became the foundation of the MED surgical technique, which was described in 1999 by Foley and Smith [14]. In the United States alone, approximately 200,000 discectomies were performed per year in the mid-1990s [10].

Conservative treatment

The foundation of conservative treatment is a combination of physical therapy and pharmacological management. However, there is a difference of opinion regarding the use of pharmacotherapy in the management of LDH. For instance, the American College of Physicians (ACP) recommends that pharmacological therapy should be introduced only when there is an unsatisfactory response to non-pharmacological therapy [15]. Some of the pharmacological agents commonly used in the conservative treatment of patients with LDH are described below.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)

NSAIDs are a well-known group of medications commonly used in clinical practice, including in the treatment of patients with LDH. However, study findings differ regarding the improvement of function and pain relief in such patients. Jung Hwan Lee et al. recommend the use of NSAIDs. A slightly different consideration is described in the article by Jo Jordan et al., who report that these medications have a comparable effect to placebo, since no significant difference was found in overall improvement after 5–30 days of use. It is important to note that NSAID therapy is not without side effects. These may include abdominal pain, gastrointestinal bleeding/perforation, cardiovascular incidents, headaches, and dizziness. Therefore, consideration should be given to the appropriate use of these medications so that their potential side effects do not outweigh the benefits. According to United Kingdom guidelines, the lowest effective dose should be used for the shortest possible time [2, 15–17].

Opioids

Opioid medications may also be used in LDH therapy, especially in combination with other drugs (antiepileptic, analgesic). This approach is very commonly used in the United States and Canada. Opioids have helped to reduce pain and improve patient functionality. However, with their use, vomiting and addiction, among others, may occur as adverse effects [2, 15].

Antidepressants and antiepileptic drugs

NICE (which provides evidence-based recommendations for health and care in England and Wales) recommends antidepressants and antiepileptic drugs as first-line treatment for neuropathic pain. These medications help improve function and reduce pain. Popular among these are amitriptyline, duloxetine, gabapentin, and pregabalin [2, 15].

Steroids

In clinical practice, epidural corticosteroid injections and systemic steroids are often used. However, if patients do not experience improvement after 4–8 weeks, surgical treatment is indicated [2, 5].

According to the article by Jung Hwan et al., epidural steroid injections are recommended for patients with LDH. They have demonstrated a high level of evidence and strength of recommendation for relieving pain and improving function. These injections can be administered via transforaminal, caudal, or interlaminar approaches. Although the caudal and interlaminar approaches were preferred for years, this trend has been reversed with the increasing use of transforaminal epidural injections. This is reflected in studies that are inconclusive, but point to the clinical benefit of the transforaminal approach over the mentioned above. In these interventions, the use of nonparticulate steroids is recommended, while particulate steroids are not advised [16, 18]. It is worth mentioning, however, that discectomy provides better results after 1–3 months in terms of functional improvement and pain reduction compared to epidural injections [17].

The effect of systemically administered steroids remains inconclusive. Significant pain reduction was experienced by patients with acute lumbosacral pain after systemic administration of dexamethasone. However, this improvement diminished after six months. Also, 14 days of oral triamcinolone therapy provided better pain control than oral anticonvulsant drug therapy. The clinical benefit of systemic steroid use is rated as clinically favorable, which supports its recommendation [16].

Other treatments

Non-pharmacological conservative treatments such as acupuncture or electroacupuncture of the spine do not show a significant difference compared to pharmacological treatment during the intervention period. Kim Doori et al. compared the treatment methods used above. The results demonstrated that non-pharmacological conservative treatment showed a significant improvement in the LDH patient's condition compared to pharmacological treatment, but only after 14 weeks of follow-up (difference: -0.56 , 95% CI -1.62 to 0.50 , $p = 0.003$). A meta-

analysis by Shujie Tang et al. showed that acupuncture in the treatment of LDH has a more favorable clinical effect than NSAIDs and lumbar traction [15, 19].

A meta-analysis by Jung Hwan Lee et al. presented functional improvement and pain reduction in LDH patients suffering from root pain who used manual therapy, exercise and traction. In addition, patients who underwent traction therapy showed favorable changes on magnetic resonance imaging (MRI) in just two months, although no reduction in pain was observed [16].

A common practice recommended by physicians for patients with LDH-induced back pain is bed rest. However, studies have shown that this practice is not advisable and may even slightly worsen the patient's clinical condition. In such a case, the patient should be encouraged to return to daily physical activity with restriction to activities that do not cause pain [16, 20].

Surgical treatment

Patients with LDH are generally recommended to start with conservative treatment. If this proves ineffective, surgical intervention may be considered. However, some clinical situations require the implementation of surgical treatment first. Among these are severe neurological motor deficits, cauda equina syndrome, sphincter dysfunction, or insufficient pain control [21]. The surgeon, therefore, has to consider many factors in selecting the most appropriate surgical method. Some of the available techniques are described below.

Open discectomy

Open discectomy is a traditional surgical procedure used to treat patients with LDH. However, it is being performed less frequently, with minimally invasive surgeries becoming more popular. Compared to other surgical approaches, it is a technique associated with greater blood loss, prolonged hospitalization, and the formation of scarring and adhesions, which may contribute to decreased activity of the lumbar spine. This has led to the development of less invasive surgical approaches. A more modern approach – with shorter recovery times and lower surgical costs – is minimally invasive surgery (MIC) [3, 22].

Percutaneous laser disc decompression

Percutaneous laser disc decompression (PLDD) is a procedure that can be performed under local anesthesia. It involves percutaneously accessing the nucleus pulposus and then vaporizing it using the photothermal effect of laser energy. This reduces intradiscal pressure, allowing the disc to return to its normal position and relieving compression of the nerve root. In addition, the photochemical effect of the laser causes the destruction of pain mediators (neurokinins, cytokines). The study by Ivan Radoš et al. showed satisfactory pain reduction in LDH patients and a low risk of complications after the PLDD procedure [22, 23].

Percutaneous endoscopic lumbar discectomy

Percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PELD) is a minimally invasive alternative to microdiscectomy

surgery. It is currently the most commonly used technique in endoscopic spine surgery. It is usually equated with percutaneous endoscopic interlaminar discectomy (PEID) and percutaneous endoscopic transforaminal discectomy (PETD). PELD is becoming an increasingly routine surgical approach. In comparison with open discectomy, it offers shorter operative times, with less soft tissue damage, fewer post-operative complications, and faster recovery. The main difference between the above-mentioned procedures is the surgical approach: PEID is performed between the lumbar vertebral arch laminae, while PETD is performed through the intervertebral foramen [7, 24, 25]. PEID is a well-suited surgical approach for subarticular disc herniations and concurrent stenosis of the lateral recess. In contrast, spinal disc herniations in the foramen but also in the lateral recess ventral to the traversing nerve root are a suitable indication for PETD. Notably, both surgical approaches are particularly appropriate for the lower lumbar spine – L4/5 and L5/S1 for PEID, and L5/S1 for PETD [5]. In the study results, PETD was characterized by better postoperative improvements in pain and function, but longer surgery times than PEID at the L5–S1 level. However, when comparing both surgical techniques, the clinical outcomes were very similar in terms of patient satisfaction, days of hospitalization, postoperative complications, blood loss, VAS (visual analog scale), and ODI (Oswestry Disability Index). Also, the PETD procedure was found to expose patients to higher levels of radiation than PEID [12, 26, 27]. A meta-analysis by Lu Qin et al. compared the effectiveness of PELD and microendoscopic discectomy to open discectomy. The minimally invasive procedures had better short-term outcomes based on VAS and ODI scores, but the difference at six months after surgery was not significant [3].

Microdiscectomy

Microdiscectomy is considered the gold standard in LDH surgery. The technique involves a small incision (up to a maximum of 2 cm), relatively little muscle damage, and faster recovery [9, 22]. However, it can lead to postoperative back pain or spinal instability. This is mainly caused by incision of the midline ligament and separation of the spinal muscles from the spinous process. A retrospective study by Konsta Koivunen et al. of 353 patients revealed that the level of pain decreased within a year after microdiscectomy but slightly worsened thereafter [14, 28].

Tubular microdiscectomy (TMD) is not based on standard subperiosteal muscle dissection, but rather the insertion of small tubes and dilators through a small incision to create a working corridor for the operation. This approach results in less tissue damage and supports faster recovery [14].

A meta-analysis by Tingxin Zhang et al. showed that tubular microdiscectomy achieved better ODI rates than conventional microdiscectomy. However, there were no significant differences in surgical blood loss, length of hospitalization, VAS score, reoperation rates, and operation time. The results show similar clinical effects of both surgical methods. In addition, the results of a meta-analysis by Shichao Liu et al. comparing TMD to PETD revealed no significant differences in clinical outcomes between these two techniques [14, 29].

Also worth mentioning is unilateral biportal endoscopic discectomy (UBED), which is similar to open MD. It combines endoscopic spine surgery and standard open surgery. UBED produced similar clinical results in terms of patient satisfaction and pain control compared to PELD. However, UBED was associated with increased blood loss, longer hospitalization, and higher costs [9, 30].

Discussion

Treatment of symptomatic LDH patients should be approached individually. The goal of treatment is to reduce or completely eliminate pain and to improve or restore limb function [29]. Correct diagnosis is a crucial element in further management. Lumbar pain should be differentiated from facet joint, discogenic, or sacroiliacal joint pain. In addition to diagnostic manual testing, current guidelines recommend magnetic resonance imaging (MRI) whenever symptoms persist for more than six weeks to confirm the presence of LDH. MRI should be performed as soon as possible if neurological deficits are present. In patients in whom MRI cannot be performed, or if the results are inconclusive, CT (computed tomography) or CT myelography is recommended [4]. Therapeutic management should begin with conservative treatment, which leads to improvement in 60–90% of patients. Pharmacological agents, physical therapy procedures, and physiotherapy exercises should be selected on an individual basis. It should be noted that for some conservative treatments, the question of clinical improvement is still unclear and requires further research.

If there is no improvement with conservative treatment, surgical intervention is indicated. Patients with insufficient pain control, symptoms of sphincter dysfunction, neurological motor deficits, or cauda equina syndrome require urgent surgery [21]. Patients should be cautiously qualified for surgical treatment. The risk of LDH recurrence is approximately 9.1%, of which 38% cases recur within the first year after surgery. In addition, postoperative pain may be worse in some patients than before surgery. While patients usually blame the operator for such outcomes, the predominant factor is actually the patient's individual predisposition – particularly the formation of scar tissue after surgery, which presses on the nerve root. This issue is the most important factor in failed spinal surgeries due to LDH. It is important to note that reoperations in such patients tend to worsen their clinical outcomes [4, 22]. When selecting a surgical method, minimally invasive spinal surgery techniques should be the main consideration, as studies have shown that they produce better clinical outcomes than open discectomy. In 2024, a meta-analysis by Qin Lu et al. was published, comparing standard open discectomy, microdiscectomy, microendoscopic discectomy, PELD, PLDD, TMD, and chemonucleolysis. It showed that microendoscopic discectomy is the best surgical intervention for back and leg pain, based on VAS scores [3]. However, it is important to note that each of the listed surgical methods has its own indications and contraindications, which are often individual. Therefore, the final choice of surgical technique is made by the surgeon, who looks at the patient on an individual basis and selects the most appropriate surgical method.

In addition to the aforementioned surgical treatment methods, risk factors for LDH are also worth highlighting. A prospective study conducted in Copenhagen on thousands of men found that heavy physical activity at work was a strong risk factor for LDH. On the other hand, physical activity outside of work did not correlate with the occurrence of LDH. This suggests that different types of physical and ergonomic loads at work influence the development of lumbar disc herniation. Sørensen et al. additionally described body height as a predictor associated with lumbar herniated discs, while body weight was only slightly associated with LDH [31]. In a surprising finding, Mirza Pojskic et al. indicated an increased relative risk of LDH in cigarette smokers [4]. Risk factors that may contribute to lumbar spinal herniation should be avoided whenever possible.

References

- Bansal P, Vatkar AJ, Baburaj V, et al. Effect of obesity on results of endoscopic versus open lumbar discectomy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023; 143: 5589–5601. doi: 10.1007/s00402-023-04870-6
- Manafi A, Mirbolook A, Darestani R, et al. Conservative treatment of low back pain in lumbar disc herniation: comparison of three therapeutic regimens. *Syst Rev Pharm*, 2020; 11: 765–769. doi: 10.31838/srp.2020.8.110
- Qin L, Jiang X, Zhao S, et al. A comparison of minimally invasive surgical techniques and standard open discectomy for lumbar disc herniation: a network meta-analysis. *Pain Physician*, 2024; 27: E305–E316
- Pojskic M, Bisson E, Oertel J, et al. Lumbar disc herniation: Epidemiology, clinical and radiologic diagnosis – WFNS spine committee recommendations. *World Neurosurg X*, 2024; 22: 100279. doi: 10.1016/j.wnsx.2024.100279
- Sivakanthan S, Hasan S, Hofstetter C. Full-endoscopic lumbar discectomy. *Neurosurg Clin N Am*, 2020; 31: 1–7. doi: 10.1016/j.nec.2019.08.016
- Agarwal N. *Neurosurgery Fundamentals*. New York, Thieme Medical Publishers, 2019
- Ahn Y. Endoscopic spine discectomy: indications and outcomes. *Int Orthop*, 2019; 43: 909–916. doi: 10.1007/s00264-018-04283-w
- Wei F, Zhou C, Zhu K, et al. Comparison of different operative approaches for lumbar disc herniation: a network meta-analysis and systematic review. *Pain Physician*, 2021; 24: E381–E392
- Choi K, Shim H, Hwang J, et al. Comparison of surgical invasiveness between microdiscectomy and three different endoscopic discectomy techniques for lumbar disc herniation. *World Neurosurg*, 2018; 116: e750–e758. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.085
- Truumees E. A history of lumbar disc herniation from Hippocrates to the 1990s. *Clin Orthop Relat Res*, 2015; 473: 1885–1895. doi: 10.1007/s11999-014-3633-7
- Clark A, Safaee M, Khan N, et al. Tubular microdiscectomy: techniques, complication avoidance, and review of the literature. *Neurosurg Focus*, 2017; 43: E7. doi: 10.3171/2017.5.FOCUS17202
- Amoretti N, Dalili D, Palominos D, et al. Percutaneous discectomy under CT and fluoroscopy guidance: an international multicentric study. *Neuroradiology*, 2021; 63: 1135–1143. doi: 10.1007/s00234-021-02633-x
- Xu J, Li Y, Wang B, et al. Minimum 2-year efficacy of percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus microendoscopic discectomy: a meta-analysis. *World Neurosurg*, 2020; 138: 19–26. doi: 10.1016/j.wneu.2020.02.096
- Zhang T, Guo N, Wang K, et al. Comparison of outcomes between tubular microdiscectomy and conventional microdiscectomy for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*, 2023; 18: 479. doi: 10.1186/s13018-023-03962-8
- Kim D, Kim ES, Lee YJ, et al. A pilot study for effectiveness of non-pharmacological versus pharmacological treatment strategies for lumbar disc herniation: a pragmatic randomized controlled trial. *J Pain Res*, 2023; 16: 3197–3216. doi: 10.2147/JPR.S421148
- Lee JH, Choi KH, Kang S, et al. Nonsurgical treatments for patients with radicular pain from lumbosacral disc herniation. *Spine J*, 2019; 19: 1478–1489. doi: 10.1016/j.spinee.2019.06.004
- Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *BMJ Clin Evid*, 2009; 2009: 1118
- Manchikanti L, Knezevic E, Knezevic NN, et al. A comparative systematic review and meta-analysis of 3 routes of administration of epidural injections in lumbar disc herniation. *Pain Physician*, 2021; 24: 425–440
- Tang S, Mo Z, Zhang R. Acupuncture for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*, 2018; 36: 62–70. doi: 10.1136/acupmed-2016-011332
- Malmivaara A, Häkkinen U, Aro T, et al. The treatment of acute low back pain – bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Engl J Med*, 1995; 332: 351–355. doi: 10.1056/NEJM199502093320602
- Kurzbuch A, Tuleasca C, Fournier J. Lumbar discectomy with annulus fibrosus closure: a retrospective series of 53 consecutive patients. *Neurochirurgie*, 2022; 68: 393–397. doi: 10.1016/J.NEUCHI.2021.12.009
- Radoš I, Katušin M, Budrovac D, et al. Percutaneous laser disc decompression for lumbar radicular pain: a systemic review of pubmed in the last five years. *Acta Clin Croat*, 2023; 62: 63–67. doi: 10.20471/acc.2023.62.s4.9
- Eghosa M, Benedict O, Obiora A, et al. A narrative review of percutaneous laser disc decompression – early experience in Lagos, Nigeria. *Rom J Neurol*, 2023; 2: 208–213. doi: 10.37897/RJN.2023.3.5
- Pan M, Li Q, Li S, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy: indications and complications. *Pain Physician*, 2020; 23: 49–56
- Yan Y, Zhu M, Cao X, et al. Different approaches to percutaneous endoscopic lumbar discectomy for L5/S1 lumbar disc herniation: a retrospective study. *Br J Neurosurg*, 2024; 38: 16–22. doi: 10.1080/02688697.2020.1861218
- Jitpakdee K, Liu Y, Kotheeranurak V, Kim JS. Transforaminal versus interlaminar endoscopic lumbar discectomy for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Global Spine J*, 2023; 13: 575–587. doi: 10.1177/21925682221120530
- Chen J, Jing X, Li C, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for L5/S1 lumbar disc herniation using a transforaminal approach versus an interlaminar approach: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*, 2018; 116: 412–420.e2. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.075
- Koivunen K, Perna K, Saltychev M. Back pain and radicular pain after lumbar microdiscectomy. *BMC Surg*, 2023; 23: 210. doi: 10.1186/s12893-023-02114-3

-
29. Liu S, Wang R, Chen H, et al. Comparison of efficacy and safety between percutaneous transforaminal endoscopic discectomy and tubular microdiscectomy for lumbar disc herniation: a network meta-analysis [preprint]. *Res Sq*, 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2930604/v1>
30. Jiang HW, Chen CD, Zhan BS, Wang YL, Tang P, Jiang XS. Unilateral biportal endoscopic discectomy versus percutaneous endoscopic lumbar discectomy in the treatment of lumbar disc herniation: a retrospective study. *J Orthop Surg Res*, 2022 ; 17: 30. doi: 10.1186/s13018-022-02929-5
31. Sørensen IG, Jacobsen P, Gyntelberg F, Suadicani P. Occupational and other predictors of herniated lumbar disc disease-a 33-year follow-up in the Copenhagen male study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011; 36: 1541-1546. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181f9b8d4



BEZZAŁOGOWE SYSTEMY MORSKIE W MONITOROWANIU BRONI CHEMICZNEJ ZATOPIONEJ NA DNIĘ BAŁTYKU – INNOWACYJNE NARZĘDZIE DLA OCHRONY ZDROWIA LUDZI I ŚRODOWISKA



Unmanned marine systems for monitoring chemical weapons sunk in the Baltic Sea – an innovative tool for protecting human health and the environment

Jacek Grębowski¹, Marek Skalski¹, Maurycy Rodak², Tomasz Miezancew³, Mirosław Soszyński³, Michał Bijak⁴, Jacek Fabisiak⁵

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Organizacji Ochrony Zdrowia Wojsk i Zdrowia Publicznego, Polska
2. Batalion Szkolny, Wojskowe Centrum Kształcenia Medycznego, Polska
3. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział Administracyjno-Mobilizacyjny, Polska
4. Centrum Zapobiegania Zagrożeniom Biologicznym, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, Polska
5. Wydział Dowodzenia i Operacji Morskich, Akademia Marynarki Wojennej im. Bohaterów Westerplatte, Polska

Jacek Grębowski – [id 0000-0001-5407-9533](#)

Marek Skalski – [id 0009-0004-2684-3804](#)

Maurycy Rodak – [id 0009-0004-8465-5780](#)

Tomasz Miezancew – [id 0009-0005-1895-3664](#)

Mirosław Soszyński – [id 0009-0002-4663-9099](#)

Michał Bijak – [id 0000-0002-7838-4097](#)

Jacek Fabisiak – [id 0000-0002-6342-7728](#)

Streszczenie

Morze Bałtyckie jest zbiornikiem wodnym szczególnie narażonym na zanieczyszczenia ze względu na swoją niewielką głębokość i zamknięty charakter. Po II wojnie światowej, w ramach operacji alianckich, została zatopiona w nim niemiecka broń chemiczna. Szacuje się, że na dnie znajduje się około 40 tysięcy ton chemikaliów, w tym niebezpieczne środki bojowe, jak iperyt siarkowy, tabun czy fosgen. Zatopione substancje stanowią poważne zagrożenie dla środowiska morskiego i zdrowia ludzi, zwłaszcza w przypadku uwolnienia ich np. na skutek korozji korpusów amunicji czy pojemników, których stan powinien podlegać stałej kontroli. W tym kontekście rosnące zainteresowanie bezzałogowymi systemami morskimi, w szczególności pojazdami podwodnymi, powierzchniowymi oraz powietrznymi, staje się kluczowy w monitorowaniu i neutralizacji zagrożeń związanych z zatopioną bronią chemiczną. Współdziałanie tych systemów może być wykorzystywane do wykrywania, mapowania oraz analizy środowiskowej w celu zminimalizowania ryzyka związanego z tymi substancjami.

Abstract

The Baltic Sea, one of the most congested seas in Europe, is particularly vulnerable to pollution due to its shallow depth and enclosed nature. After World War II, tons of German chemical weapons were dumped there on the orders of the Allied forces. It is estimated that around 40,000 tons of these weapons and munitions – including dangerous chemical agents such as sulfur mustard, tabun, and phosgene – now lie on the sea floor. These substances pose a serious threat to both marine life and human health, especially if leaks occur as a result of corrosion in the shells or containers in which the chemicals are stored. Regular monitoring of the condition of these containers is therefore essential. In this context, unmanned maritime systems – including underwater, surface, and aerial vehicles – play a crucial role in monitoring and neutralizing the threats posed by chemical weapons on the Baltic Sea floor. Working in collaboration, these systems can be used for detection, mapping, and environmental analysis to help minimize the risks associated with these substances.

Słowa kluczowe: Morze Bałtyckie; bezpieczeństwo ekologiczne; ochrona ludności cywilnej; broń chemiczna; bezzałogowe systemy morskie

Keywords: Baltic Sea; ecological safety; civil protection; chemical weapons; unmanned maritime systems

DOI 10.53301/lw/200347

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.12.2024

Zaakceptowano do druku: 21.01.2025

Autor do korespondencji:

Jacek Grębowski
 Wojskowy Instytut Medyczny –
 Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Organizacji
 Ochrony Zdrowia Wojsk i Zdrowia Publicznego,
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
 e-mail: jacek.grebowski@gmail.com

Wstęp

Historia broni chemicznej zatopionej w Morzu Bałtyckim jest ściśle powiązana z okresem działań prowadzonych podczas I i II wojny światowej. W tym czasie wyprodukowano ogromne ilości środków toksycznych przeznaczonych do elaboracji bomb lotniczych, pocisków artyleryjskich, granatów, min oraz metalowych pojemników. Szacuje się, że w latach 1914–1918 powstało około 180 000 ton bojowych środków trujących (BŚT) [1]. Masowe wówczas wykorzystywanie broni chemicznej doprowadziło do zatrucia około 1,2 miliona osób, z czego około 100 tysięcy zmarło [2]. W okresie międzywojennym oraz w czasie II wojny światowej produkcja i rozwój broni chemicznej były kontynuowane. Używane wcześniej substancje, takie jak iperyt siarkowy, luizyt i adamsyt, wciąż miały zastosowanie bojowe, poza tym opracowano nowe, bardziej toksyczne związki fosforoorganiczne, takie jak

tabun i sarin. Podczas działań wojennych prowadzonych w Europie nie zużyto wszystkich zgromadzonych zapasów, które po wojnie stworzyły problem związany z utylizacją zarówno amunicji chemicznej, jak i samych bojowych środków trujących [1]. Stosowano różne metody ich niszczenia. Część z nich zakopano, część spalono lub unieszkodliwiono, a ogromną ilość zatopiono w morzach i oceanach. Była to powszechnie akceptowana praktyka od początku XX wieku do lat 70., uznawana w tym czasie za najbezpieczniejszy i najtańszy sposób utylizacji broni chemicznej. Kluczowe znaczenie w tej kwestii miała Konferencja Poczdamka w 1945 roku, na której zatwierdzono zatapianie broni chemicznej w Morzu Bałtyckim jako część procesu demilitaryzacji Niemiec [1, 3]. Obecnie szacuje się, że na terenie polskiej wyłącznej strefy ekonomicznej (WSE), ryzyko narażenia ludzi lub skażenia statków zatopioną bronią chemiczną występuje na obszarze ok. 340 km² (ryc. 1). Wyłączna Strefa Ekonomiczna to



Rycina 1. Oficjalne i nieoficjalne trasy transportu broni chemicznej oraz miejsca jej zatopienia w Polskiej Wyłącznej Strefie Ekonomicznej [1]

obszar wód morskich przysługujących Polsce i zapewniającej jej szeroki zakres praw suwerennych na obszarze do 200 mil morskich od linii brzegowej. Polskie służby morskie w ramach polskiej WSE wydzieliły sześć obszarów zagrożenia obejmujących: okolice Bornholmu, czyli pogranicze z duńską WSE, o powierzchni około 220 km² oraz rejon w pobliżu Dziwnowa (88 km²), Kołobrzegu (8 km²), Darłowa (8 km²), Helu (8 km²) i Głębi Gdańskiej (ok. 8 km²) [4, 5]. Ilość zatopionej amunicji chemicznej na tych terenach szacuje się na 10 000–12 000 sztuk [4, 6].

Na polskich obszarach morskich w Głębi Gdańskiej zatopiono największe ilości broni chemicznej. Trafiła ona tam w wyniku działań Niemiec weimarskich, hitlerowskich, wojsk sowieckich, NRD oraz ZSRR. Szacuje się, że w tych rejonach zatopiono około 60 ton amunicji chemicznej, głównie zawierającej iperyt siarkowy (gaz musztardowy). Dodatkowym zagrożeniem jest obecność amunicji konwencjonalnej, zatopionej razem z bronią chemiczną [4]. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę rejonów na polskich obszarach morskich, gdzie istnieje ryzyko kontaktu z BŚT, oraz rodzaje broni chemicznej wyławianej na tych obszarach.

Chemiczna amunicja spoczywająca na dnie Morza Bałtyckiego staje się szczególnie niebezpieczna w przypadku uwolnienia toksycznych substancji do wód. Może to nastąpić w wyniku korozji metalowych pojemników lub w wyniku eksplozji podczas operacji badawczych, wydobywczych czy eksploatacyjnych. Zjawiska te mogą spowodować gwałtowne rozproszenie BŚT w postaci aerozolu, zawiesiny lub koloidu, prowadząc do skażenia środowiska [2]. Ryzyko dla zdrowia ludzi obejmuje m.in. bezpośredni kontakt rybaków z amunicją, spożycie skażonych ryb oraz zanieczyszczenie plaż przez wyrzucone na brzeg pojemniki [7, 8].

W pierwszej połowie lat 50. XX wieku zaczęły pojawiać się informacje o pojemnikach z iperytem siarkowym, wyrzucanych na brzeg wzdłuż polskiego wybrzeża, na południowy zachód od Bornholmu oraz wzdłuż tras prowadzących do miejsc zatopień w Głębi Gotlandzkiej

i Bornholmskiej [4]. Do 2012 roku incydenty związane z bronią chemiczną na Bałtyku rejestrowała Marynarka Wojenna Danii na zlecenie Komisji Helsińskiej (HELCOM). Od 2013 roku jednak Dania zrezygnowała z tego, przez co brakuje danych o takich zdarzeniach po tej dacie. W dalszym ciągu corocznie rejestruje się kilka incydentów. Analiza raportowanych zdarzeń wskazuje spadek ich liczby od 2000 roku (z wyjątkiem 2003 r.). Sugeruje się, że może to wynikać ze zmian w lokalnych zasobach ryb, ograniczenia czasu połowów oraz używania nowoczesnych narzędzi do połowu. Ponadto rybacy nie zawsze zgłaszają wyłowienie niebezpiecznych obiektów, jeśli nikt nie ucierpiał, co może zaniżać statystyki [4].

Można stwierdzić, że broń chemiczna jest rozproszona na znacznie większym obszarze niż wskazują raporty przygotowane przez grupę roboczą HELCOM CHEMU na podstawie udostępnionej dokumentacji archiwalnej. Liczne przypadki kontaktu z bronią chemiczną oraz uwolnionymi do środowiska bojowymi środkami trującymi poza oznaczonymi rejonami ich zatapiania świadczą, że broń ta była zatapiana już podczas transportu do miejsc docelowych lub w miejscach do tego nie wyznaczonych, które wciąż nie są do końca rozpoznane. W obliczu intensywnej eksploatacji Morza Bałtyckiego, które odgrywa kluczową rolę w europejskiej gospodarce, wzrasta potrzeba wdrażania nowoczesnych technologii, w tym bezzałogowych systemów morskich, do monitorowania i neutralizacji zanieczyszczeń. Skuteczne zarządzanie tym problemem wymaga zatem nie tylko dokładnej analizy istniejących zagrożeń, ale także zastosowania innowacyjnych rozwiązań technologicznych, które umożliwią ochronę tego cennego ekosystemu przed skutkami przeszłych działań związanych z bronią chemiczną.

Bezzałogowe systemy morskie

Bezzałogowe pojazdy, w tym systemy powietrzne i morskie, znajdują coraz szersze zastosowanie [9, 10]. Szczególny potencjał dostrzegany jest w badaniach i monitorowaniu mórz, gdzie te zaawansowane technologie oferują nowe możliwości zarówno podczas eksploracji środowi-

Tabela 1. Rejony polskich wód morskich, w których występuje ryzyko kontaktu z bojowymi środkami trującymi. Źródło: Fabisiak [4]

Rejon	Charakterystyka hydrogeologiczna	Rodzaj amunicji
Bornholm	<ul style="list-style-type: none"> • głębokość: 70–105 m • zasolenie: 7–16 PSU • temperatura przy dnie: 5–6°C 	bomby, amunicja artyleryjska, miny, pojemniki, kontenery z iperytem i związkami arsenowymi
Dziwnów	<ul style="list-style-type: none"> • głębokość: 10–16 m • zasolenie: 7,5 PSU • temperatura przy dnie: 5–6°C 	pociski artyleryjskie z iperytem i związkami arsenowymi
Kołobrzeg	<ul style="list-style-type: none"> • głębokość: 65 m • zasolenie: 7–16 PSU • temperatura przy dnie: 5–6°C 	bomby, amunicja artyleryjska, miny, pojemniki, kontenery z iperytem i związkami arsenowymi
Darłowo	<ul style="list-style-type: none"> • głębokość: 90 m • zasolenie: 7–16 PSU • temperatura przy dnie: 5–6°C 	bomby z iperytem
Hel	<ul style="list-style-type: none"> • głębokość: do 117 m • zasolenie: niewielkie • temperatura przy dnie: 5–6°C 	bomby, amunicja artyleryjska, miny, pojemniki, kontenery z iperytem i związkami arsenowymi
Głębia Gdańska	<ul style="list-style-type: none"> • głębokość: 80–110 m • zasolenie: 7–16 PSU • temperatura przy dnie: 5–6°C 	bomby z iperytem; w rejonie zatapiano także amunicję konwencjonalną.
PSU (ang. <i>practical salinity unit</i>) – praktyczna jednostka zasolenia		

ska morskiego, jak i jego ochrony [11]. Bezzałogowe systemy morskie obejmują szeroką gamę technologii. Ze względu na charakter wykorzystania można je podzielić na trzy podstawowe grupy: pojazdy podwodne (ang. *unmanned underwater vehicles*, UUV) [12], pojazdy powierzchniowe (ang. *unmanned surface vehicles*, USV) [13] oraz systemy powietrzne (ang. *unmanned aerial vehicles*, UAV) [14], wykorzystywane do operacji morskich. Każdy z tych systemów ma unikalne zalety i ograniczenia, a ich współdziałanie może zapewnić optymalną efektywność operacyjną.

Bezzałogowe pojazdy podwodne mają zdolność do działania w trudnych warunkach głębinowych, gdzie statki załogowe nie są w stanie operować, co umożliwia monitorowanie i eksplorację niedostępnych miejsc. Dodatkowo, ich duża autonomia pozwala na prowadzenie misji trwających wiele godzin, a nawet dni, bez potrzeby powrotu na powierzchnię [12]. Dzięki zaawansowanym czujnikom i kamerom, bezzałogowe pojazdy podwodne dostarczają precyzyjnych danych z dna morskiego, pomagając w identyfikacji wraków statków [15] oraz zagrożeń, takich jak broń chemiczna [16]. Z drugiej strony, ich ograniczenia wynikają z trudności w komunikacji pod wodą, co zmusza je do działania w trybie autonomicznym, a to może powodować opóźnienia w reagowaniu na dynamiczne sytuacje. Ponadto głębokość i zmienne warunki mogą ograniczać efektywność sensorów, co negatywnie wpływa na jakość zbieranych danych [12].

Bezzałogowe pojazdy powierzchniowe oferują przewagę w postaci stałego kontaktu z bazą, co pozwala na bieżące wymieniać dane i szybko reagować na zmieniające się sytuacje [17]. Pełnią one również rolę platform wsparcia dla innych systemów bezzałogowych, takich jak pojazdy podwodne i systemy powietrzne, dostarczając zasilanie i punkty komunikacyjne. Ich niższy koszt operacyjny, w porównaniu z załogowymi jednostkami, czyni je bardziej ekonomicznymi [10, 12, 14, 15]. Jednakże bezzałogowe pojazdy powierzchniowe są podatne na zmienne warunki atmosferyczne, co może utrudniać ich działanie, oraz mają ograniczoną mobilność w porównaniu z systemami powietrznymi, co stanowi istotne ograniczenie w przypadku dużych powierzchni wodnych [13, 17].

Bezzałogowe systemy powietrzne wyróżniają się szybkością i mobilnością, co pozwala na szybkie przemieszczanie się na duże odległości [10, 14] i czyni je idealnymi do natychmiastowego rozpoznania i monitorowania dużych obszarów morskich oraz reagowania na nagłe zagrożenia. Wyposażone w zaawansowane kamery i sensory, dostarczają obrazy i dane w czasie rzeczywistym, wspierając procesy podejmowania decyzji podczas operacji morskich. Ponadto, ich elastyczność operacyjna umożliwia szybkie rozmieszczanie jednostek i ich wycofywanie w zależności od potrzeb. Niemniej jednak, ograniczony czas lotu wynikający z pojemności baterii wymusza częste ładowanie lub wymianę, a ich efektywność może być znacznie ograniczona przez trudne warunki atmosferyczne, takie jak silne wiatry i deszcz, co stanowi istotne wyzwanie podczas długotrwałych operacji na otwartym morzu.

Każdy z wymienionych systemów bezzałogowych ma swoje mocne i słabe strony, ale ich połączenie w ramach jednej operacji tworzy optymalny system wsparcia. Bez-

załogowe pojazdy podwodne dostarczają cennych danych z głębin morskich, pojazdy powierzchniowe pełnią rolę platform komunikacyjnych i wsparcia na powierzchni, a systemy powietrzne dostarczają informacji w czasie rzeczywistym, monitorując sytuację z powietrza.

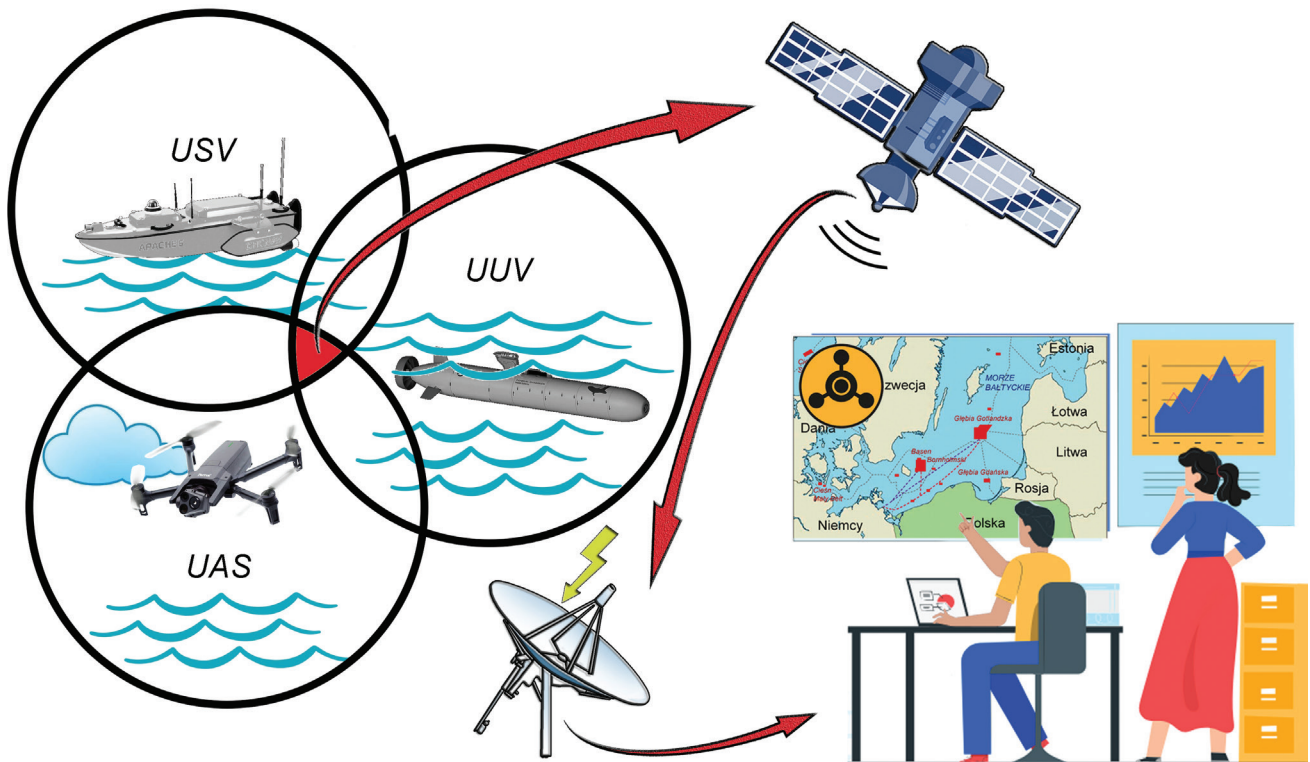
Bezzałogowe jednostki pływające odpowiadają za szczegółowe badania powierzchni wody oraz wykonywanie pomiarów w strefie przybrzeżnej. Jednostki latające zapewniają szeroki zasięg obserwacji z powietrza, monitorując rozległe obszary oraz identyfikując potencjalne miejsca zagrożenia. Z kolei drony nurkujące prowadzą badania w głębinach, zbierając dane bezpośrednio z dna morskiego i otoczenia potencjalnych źródeł zagrożenia. Informacje zebrane przez te trzy typy jednostek są przesyłane w czasie rzeczywistym do centralnego systemu analitycznego. System ten, wykorzystując zaawansowane technologie informatyczne, takie jak algorytmy sztucznej inteligencji i modelowanie przestrzenne, dokonuje wielopoziomowej analizy danych. Na podstawie uzyskanych wyników podejmowane są decyzje operacyjne zgodne z wcześniej opracowanymi protokołami bezpieczeństwa. Dzięki tej zintegrowanej architekturze system umożliwia precyzyjne mapowanie zatopionej broni chemicznej, ocenę potencjalnych zagrożeń oraz szybkie wdrażanie działań zabezpieczających, minimalizując ryzyko dla środowiska i ludzi (ryc. 2).

Współpracując ze sobą, te trzy grupy bezzałogowych systemów morskich stanowią idealne uzupełnienie, tworząc holistyczne rozwiązanie, które może sprostać najtrudniejszym wyzwaniom operacyjnym

Zastosowanie bezzałogowych systemów morskich

Zastosowanie bezzałogowych systemów do monitoringu i neutralizacji zatopionej broni chemicznej na Bałtyku obejmuje:

- **Detekcję i mapowanie.** Bezzałogowe pojazdy podwodne są wyposażone w zaawansowane sensory, takie jak sonary, magnetometry i systemy obrazowania, które pozwalają na dokładne mapowanie dna morskiego oraz identyfikację obiektów stanowiących potencjalne zagrożenie.
- **Monitoring i analizy środowiskowe.** Bezzałogowe pojazdy podwodne i powierzchniowe mogą być używane do pobierania próbek wody i osadów dennych w celu analizy chemicznej i oceny poziomu zanieczyszczenia. Dzięki regularnym pomiarom możliwe jest monitorowanie ewentualnych wycieków i ich wpływu na ekosystem. Obecnie, ze względu na ograniczenia technologiczne, bezpośrednia analiza prób na miejscu jest niemożliwa, dlatego pobrane osady, woda czy fragmenty obiektów muszą zostać dostarczone do specjalistycznych laboratoriów. Trwają jednak prace nad opracowaniem sensorów do analizy bezpośrednio w badanym rejonie. Jednym z nich jest analizator neutronowy, który umożliwi identyfikację niebezpiecznych substancji na miejscu.
- **Neutralizacja zagrożeń.** Bezzałogowe systemy mogą również uczestniczyć w operacjach neutralizacji zagrożeń, np. poprzez precyzyjne rozmieszczanie ładunków wybuchowych służących do kontrolowanego niszczenia skorodowanych pojemników z bronią chemiczną.



Rycina 2. Zintegrowany system wsparcia z wykorzystaniem bezzałogowych systemów do monitorowania zagrożeń związanych z bronią chemiczną zatopioną na dnie Bałtyku. USV (ang. *unmanned surface vehicles*) – pojazdy powierzchniowe; UUV (ang. *unmanned underwater vehicles*) – pojazdy podwodne; UAS (ang. *unmanned aircraft system*) – bezzałogowy system powietrzny

Wyzwania związane z wykorzystaniem bezzałogowców do monitorowania dna Bałtyku

Rozwój bezzałogowych systemów morskich niewątpliwie oferuje wiele korzyści, także w kontekście minimalizowania lub eliminowania zagrożeń związanych z niebezpiecznymi obiektami zatopionymi w morzach i oceanach, takimi jak broń chemiczna. Jednak systemy te niosą ze sobą także pewne ograniczenia, których przewyższenie powinno stanowić kierunek przyszłych wyzwań związanych z rozwojem tej technologii. Jednym z pierwszych jest bezpieczeństwo operacji prowadzonych z udziałem bezzałogowców. Operacje w rejonach zatopienia broni chemicznej, gdzie sytuacje mogą być dynamiczne, są niezwykle ryzykowne, wymagają szybkiego reagowania, a błędy mogą prowadzić do poważnych wypadków [18]. Ponadto, operacje w Bałtyku często wymagają współpracy wielu krajów, co może być skomplikowane ze względu na różnice w przepisach prawnych, procedurach operacyjnych i poziomie zaawansowania technologicznego [19]. Aby zminimalizować ryzyko związane z tego rodzaju operacjami, warto podjąć kilka działań prewencyjnych. Przede wszystkim, przed przystąpieniem do operacji należy przeprowadzić szczegółową analizę ryzyka, identyfikując potencjalne zagrożenia oraz opracowując plany awaryjne. Operatorzy dronów powinni przechodzić regularne szkolenia, w tym symulacje kryzysowe, aby byli przygotowani na różne sytuacje. Właściwe szkolenie personelu obsługującego bezzałogowe pojazdy morskie w zakresie analizy danych oraz prowadzenia działań w taki sposób, aby nie narażać i nie blokować ruchu na Morzu Bałtyckim, jest niezmiernie istotne. Tego rodzaju szkolenia powinny obejmować zagadnienia związane z identyfikacją zagrożeń, sposobem postępowania w sytuacjach kryzysowych, obsługą specjalistycznego

sprzętu, procedurami ewakuacyjnymi, a także zasadami minimalizowania wpływu operacji na środowisko morskie i bezpieczeństwo żeglugi. Dlatego konieczne jest opracowanie i wdrożenie ścisłych procedur bezpieczeństwa pracy z wykorzystaniem bezzałogowych systemów morskich, szczególnie w rejonach uznanych za niebezpieczne.

Kolejne wyzwanie to ograniczenia technologiczne związane z pracą sprzętu w trudnych warunkach panujących na Morzu Bałtyckim, takich jak wysokie ciśnienie, niska temperatura, ograniczona widoczność oraz obecność innych jednostek pływających [20–22]. Z tego powodu konieczne jest opracowanie systemu informatycznego, który będzie integrował i wspierał działanie różnych typów bezzałogowców – zarówno pojazdów podwodnych, jednostek poruszających się po powierzchni, jak i systemów powietrznych. Rozwój tego rodzaju systemów powinien zapewnić kompleksowe i uzupełniające się dane, umożliwiające bezbłędną detekcję i mapowanie oraz prowadzenie analiz środowiskowych dotyczących broni chemicznej i bojowych środków trujących znajdujących się na dnie Bałtyku.

Nie można również pominąć kwestii wysokich kosztów zakupu, utrzymania i eksploatacji zaawansowanych systemów bezzałogowych, co może stanowić barierę dla ich szerokiego zastosowania. Bałtyk jest międzynarodowym akwenem, dlatego rozwój programu monitorowania oraz partycypacja w jego kosztach powinny być rozłożone na wszystkie kraje bałtyckie. Konieczne jest wypracowanie wspólnej strategii finansowania bezzałogowych systemów morskich do monitorowania zagrożeń związanych z zatopioną bronią chemiczną.

Bardzo istotna jest również rola polskiej nauki oraz licznych ośrodków akademickich w Polsce, które monitorują i badają ekobezpieczeństwo dna Bałtyku. Odpowiednie finansowanie polskiej nauki jest kluczowe, ponieważ może znacząco przyczynić się do postępu w rozwoju systemów informatycznych, zapewniających lepszą ergonomię, wydajność i efektywność energetyczną bezzałogowców. Równie ważny jest udział biologów analizujących zmiany ekologiczne wywołane przez zatopioną na dnie Bałtyku broń chemiczną [23, 24].

Podsumowanie

Bezzałogowe systemy morskie stanowią nieoceniony potencjał rozwojowy w zakresie mapowania, monitorowania i neutralizacji zagrożeń związanych z bronią chemiczną zatopioną w Morzu Bałtyckim. Rozwój zaawansowanych technologii może znacząco poprawić bezpieczeństwo ekologiczne i zdrowotne w tym regionie. Konieczne są dalsze działania mające na celu integrację poszczególnych systemów bezzałogowych oraz usprawnienie współpracy między nimi. Wymaga to inwestycji w rozwój technologii oraz opracowania kompleksowych strategii i procedur, które umożliwią skuteczne i bezpieczne zarządzanie procesem eliminacji zagrożeń.

Piśmiennictwo

- Kosmacz M, Astel A. Analiza ryzyka związanego z zatopieniem broni chemicznej w Bałtyku w okresie II Wojny Światowej (cz. I). LAB Laboratoria, Aparatura, Badania, 2015; 20: 6–13
- Kasperek T. Broń chemiczna zatopiona w Morzu Bałtyckim. Europejskie Centrum Edukacyjne, Toruń, 1999
- Paka V, Spiridonov M. Research of dumped chemical weapons made by R/V "Professor Shtokman" in the Gotland, Bornholm and Skagerrak dump sites. In: Missianaen T, Henriet JP, eds. Chemical munition dump sites in coastal environment. Federal Office for Scientific, Technical and Cultural Affairs, Federal Ministry of Social Affairs, Public Health and the Environment, Bruksela, 2002: 22–42
- Fabisiak J. Zatopiona broń chemiczna a bezpieczeństwo ekologiczne Morza Bałtyckiego. Wydawnictwo BP, Gdynia, 2019
- Makles Z, Śliwakowski M. Broń chemiczna zatopiona w polskiej strefie ekonomicznej Morza Bałtyckiego a bezpieczeństwo ludzi gospodarczo wykorzystujących zasoby morza. Biuletyn Informacyjny Wojskowego Instytutu Chemii i Radiometrii, 1997; t. 1, nr 27: 5–28
- Bełdowski J, Sosnowska A, Podściański A. Broń chemiczna zatopiona w Morzu Bałtyckim. Aura, 2013; 8: 19–22
- Kantolahti E. Broń chemiczna zatopiona w Morzu Bałtyckim w dokumentach i pracach Komisji Helsińskiej. In: Materiały z II sympozjum naukowego (15–16.12.1998 r.), Akademia Marynarki Wojennej, Gdynia, 1999
- Kosmacz M, Astel A. Analiza ryzyka związanego z zatopieniem broni chemicznej w Bałtyku w okresie II Wojny Światowej (cz. II). LAB Laboratoria, Aparatura, Badania, 2015; 6: 6–12
- Mohsan SAH, Othman NQH, Li Y, et al. Unmanned aerial vehicles (UAVs): practical aspects, applications, open challenges, security issues, and future trends. *Intell Serv Robot*, 2023; 16: 109–137
- Laghari AA, Jumani AK, Laghari RA, et al. Unmanned aerial vehicles advances in object detection and communication security review. *Cognitive Robotics*, 2024; 4: 128–141. doi: 10.1016/j.cogr.2024.07.002
- Research drones cruising the North Sea; https://businessnorway.com/articles/research-drones-cruising-the-north-sea?gad_source=1&glid=Cj0KCQjwmt24BhDPArlsAJFYKk2t18POj23df1a68TFm3EAgpl-OdFfEayNejXVrVNriaK7cy-69HkoaAsQjEALw_wcB (access: 10.10.2024)
- Watson S, Duecker DA, Groves K. Localisation of unmanned underwater vehicles (UUVS) in complex and confined environments: a review. *Sensors (Basel)*, 2020; 20: 6203
- Katsouras G, Dimitriou E, Karavoltos S, et al. Use of unmanned surface vehicles (USVs) in water chemistry studies. *Sensors (Basel)*, 2024; 24: 2809
- Álvarez-González M, Suarez-Bregua P, Pierce GJ, Saavedra C. Unmanned aerial vehicles (UAVs) in marine mammal research: a review of current applications and challenges. *Drones*, 2023; 7: 667
- Waldner JF, Sadhu A. A systematic literature review of unmanned underwater vehicle-based structural health monitoring technologies. *Journal of Infrastructure Intelligence and Resilience*, 2024; 3: 100112. doi: 10.1016/j.iintel.2024.100112
- Vanninen P, Östin A, Bełdowski J, et al. Exposure status of sea-dumped chemical warfare agents in the Baltic Sea. *Mar Environ Res*, 2020; 161: 105112. doi: 10.1016/j.marenvres.2020.105112
- Kale S. Developments in unmanned surface vehicles (USVs): a review. *International Conference on Applied Engineering and Natural Sciences / Conference Papers*, 2023; 1: 596–600
- Andrulewicz E. Chemical weapons dumped in the Baltic Sea. Assessment of the fate and effects of toxic agents on water resources. NATO Security through Science Series. Springer, Dordrecht, 2007; 299–319
- Friman E. Transport and logistics in the baltic sea region by 2030. A Foresight Study Turku, 2019: 1–128
- Rokiciński K. Geograficzna i hydrometeorologiczna charakterystyka Morza Bałtyckiego jako obszaru prowadzenia działań asymetrycznych. *Zeszyty Naukowe AMW, XLVIII*, Gdynia, 2007: 65–82
- Wizualizacja ruchu statków na Bałtyku; <https://www.gospodarkamorska.pl/wizualizacja-ruchu-statkow-na-baltyku-v99> (access: 10.10.2024)
- Hac B, Koszałka J. Monitoring ruchu statków na obszarze morskiej farmy wiatrowej. *Bałtyk Środkowy II*, Jul 1;(3).
- https://www.iopan.gda.pl/Oceania_XXXV/wspomnienia-Marzec01.html (access: 08.08.2025)
- Fabisiak J. Udział i rola polskich organizacji i jednostek naukowych w międzynarodowych działaniach zmierzających do rozwiązania problemu zatopionej w morzach i oceanach broni chemicznej. *Logistyka*, 2014; 6: 586–596



INNOWACYJNE METODY TERAPII ZABURZEŃ EREKCJI

Innovative treatment methods
for erectile dysfunction



Łukasz Paweł Martowski, Julia Martowska, Małgorzata Chochowska, Krzysztof Maciej Rujna

Zakład Fizjoterapii, Zamiejscowy Wydział Kultury Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim, Akademia Wychowania Fizycznego im. Eugeniusza Piaseckiego w Poznaniu, Polska

Łukasz Paweł Martowski -  0000-0002-1416-4466

Julia Martowska -  0009-0006-2804-5368

Małgorzata Chochowska -  0000-0002-7391-647X

Krzysztof Maciej Rujna -  0000-0002-9195-5122

Streszczenie

Zaburzenia erekcji są częstym problemem z zakresu dysfunkcji seksualnych mężczyzn. Złożoność ich przyczyn, ograniczenia skuteczności i wygody obecnych metod leczenia, a także powszechność występowania sprawiają, że konieczne jest nieustanne poszukiwanie nowych rozwiązań, które mogłyby ulepszyć dotychczasowe formy leczenia. W artykule przedstawiono przegląd innowacyjnych metod terapii zaburzeń erekcji, które podzielono na metody zabiegowe, fizjoterapeutyczne oraz farmakologiczne. Omówiono m.in. terapię komórkami macierzystymi, terapię osoczem bogatopłytkowym, terapię falą uderzeniową o niskiej energii oraz innowacje farmakologiczne z wykorzystaniem amorficznych stałych dyspersji inhibitorów fosfodiesterazy-5.

Abstract

Erectile dysfunction is a common sexual disorder among men. The complexity of its aetiology, problems with therapeutic efficacy and convenience prompt the search for new solutions that could improve the existing treatment approaches. The article presents a set of innovative surgical, physiotherapeutic and pharmacological solutions for erectile dysfunctions, including stem cell therapy, platelet-rich plasma therapy, low energy shock wave therapy, as well as pharmacological innovations using amorphous solid dispersions of phosphodiesterase-5 inhibitors.

Słowa kluczowe: zaburzenia erekcji; Li-ESWT; amorficzne stałe dyspersje; inhibitory fosfodiesterazy-5; osocze bogatopłytkowe

Keywords: erectile dysfunction; Li-ESWT; amorphous solid dispersions; phosphodiesterase-5 inhibitors; platelet-rich plasma

DOI 10.53301/lw/202064

Praca wpłynęła do Redakcji: 08.01.2025

Zaakceptowano do druku: 19.02.2025

Autor do korespondencji:

Łukasz Paweł Martowski
Zakład Fizjoterapii, Zamiejscowy Wydział Kultury
Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim,
Akademia Wychowania Fizycznego
im. Eugeniusza Piaseckiego w Poznaniu
e-mail: lukas.martowski@gmail.com

Wstęp

Najczęstszym rodzajem dysfunkcji seksualnych u mężczyzn są zaburzenia erekcji (ang. *erectile dysfunction*, ED). Istnieją metody leczenia zarówno objawowego, jak i przyczynowego. W leczeniu przyczynowym kluczową rolę odgrywa diagnostyka różnicowa [1]. Zaburzenia erekcji definiowane są jako niezdolność do osiągnięcia i utrzymania wzwodu wystarczającego do odbycia satysfakcjonującego stosunku seksualnego. Istnieje

bardzo wiele mechanizmów, które mogą uczestniczyć w patofizjologii ED. Wśród nich można wymienić przyczyny naczyniopochodne, neurogenne, anatomiczne, hormonalne, indukowane lekami (lub innymi substancjami) oraz psychogenne. Mogą one współistnieć i wzajemnie nasilać ED [2]. Z powodu wciąż powszechnego problemu, jakim jest brak skutecznego leczenia ED, poszukiwane są coraz to nowsze i wydajniejsze metody terapeutyczne, zarówno zabiegowe, fizjoterapeutyczne, behawioralne, jak i farmakologiczne. Sytuacja ta skłoni-

ła autorów do podsumowania dokonań w zakresie innowacji w terapii ED.

Metody farmakologiczne leczenia ED dążą do poprawy sprawności seksualnej w danym momencie, zwykle nie są one jednak metodą wykluczającą przyczynę i trwale rozwiązującą problem ED. Do metod mogących odwrócić zmiany, które mogą powodować zaburzenia erekcji (terapia naprawcza), zalicza się wstrzykiwanie osocza bogatopłytkowego, leczenie falą uderzeniową oraz wykorzystanie komórek macierzystych [3].

Wykorzystanie komórek macierzystych

Jedną z metod zabiegowych w leczeniu ED jest wstrzykiwanie mezenchymalnych komórek macierzystych (ang. *stem cell therapy*, SCT) lub frakcji naczyń podścieliska, pochodzącej m.in. z tkanki tłuszczowej.

Dotychczas większość badań przeprowadzono na gryzoniach. Niedawny przegląd systematyczny w tym zakresie wskazał pięć badań dotyczących terapii z wykorzystaniem komórek macierzystych w leczeniu zaburzeń erekcji u ludzi. Były to badania pierwszej i drugiej fazy, w których łącznie przebadano 61 pacjentów. Co ważne, w żadnym badaniu nie zgłoszono występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, zaś wyniki wskazywały na pozytywny efekt zastosowanej terapii. Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że ograniczona liczba danych w tym zakresie uzasadnia potrzebę prowadzenia dalszych, pogłębionych badań klinicznych w oceniających skuteczność tej terapii, jak również jej bezpieczeństwo, zwłaszcza u pacjentów z rakiem prostaty [3].

Osocze bogatopłytkowe

Osocze bogatopłytkowe (ang. *platelet-rich plasma*, PRP) to naturalny preparat krwiopochodny zawierający aktywne biologicznie płytki krwi, które uwalniają czynniki wzrostu, takie jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF). Stymulują one procesy wzrostu, proliferacji i różnicowania komórek, a także produkcji kolagenu i elastyny, co sprzyja regeneracji tkanek i szybszemu gojeniu się ran. Czynniki wzrostu aktywują również angiogenezę, prowadząc do powstawania nowych naczyń krwionośnych. Preparat PRP uzyskuje się poprzez odwirowanie krwi żyłnej pacjenta w zatwierdzonym przez FDA (*Food and Drug Administration*) procesie separacji, pobieranej najczęściej z żyły łokciowej, w ilości około 10 ml. Tak uzyskanym osoczem bogatopłytkowym nastrzykiwane są ciała jamiste prącia. Przeciwwskazaniami do zabiegu są choroby krwi, nowotwory, zmieniona chorobowo skóra w miejscu wkłucia, a także źle kontrolowana cukrzyca [4].

Pierwsze randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo przeprowadzono wśród 60 aktywnych seksualnie pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi ED. Podzielono ich na dwie równe grupy ($n = 30$). W pierwszej z nich podawano 10 ml PRP, natomiast drugiej placebo w iniekcjach dojamistych. Podczas trwania badania uczestnicy nie stosowali innego leczenia ED. Ocenę funkcji erekcji przeprowadzono u pacjentów po 1, 3 i 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Wyniki tego badania były bardzo obiecujące – po 6 miesiącach u 69% uczestników z grupy badanej (w porównaniu z 27% z grupy placebo) uzyskano poprawę funkcji erekcji. Pacjenci ci byli też bardziej zadowoleni z leczenia. Wyniki badania po 1 i 3 miesiącach były zbliżone do wyników końcowych. W okresie badań nie odnotowano żadnych działań niepożądanych [5].

W innym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w grupie 34 pacjentów, wykazano, że zastosowanie iniekcji dojamistych PRP przyniosło szczególną korzyść osobom palącym papierosy [6].

Iniekcje PRP mogą stanowić doskonałe uzupełnienie terapii falą uderzeniową o niskiej intensywności (ang. *low-intensity extracorporeal shock wave therapy*, Li-ESWT), jak wykazało badanie z lat 2015–2020, przeprowadzone na pacjentach z ED, którzy nie odnieśli korzyści z leczenia farmakologicznego inhibitorami fosfodiesterazy 5 (5 mg tadalafilu na dobę) przez co najmniej 3 miesiące. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy, w grupie pierwszej zastosowano wyłącznie Li-ESWT, natomiast w grupie drugiej – Li-ESWT w połączeniu z PRP. Mimo iż wzrost wyników IIEF-EF (*International Index of Erectile Function – Erectile Function Area*) był podobny w obu grupach, to w grupie, w której zastosowano iniekcje PRP w połączeniu z terapią Li-ESWT, odnotowano od 1,5 do 3,5 razy dłuższy czas penetracji wewnątrzpochwowej. Nie odnotowano działań niepożądanych, a wszyscy pacjenci, u których zastosowano terapię skojarzoną, wyrazili chęć kontynuowania iniekcji PRP [7].

Podsumowując, zastosowanie iniekcji PRP do ciał jamistych wydaje się potencjalnie bezpieczną, innowacyjną i obiecującą metodą leczenia ED oraz poprawy funkcji seksualnych u mężczyzn, jednak konieczne są dalsze badania kliniczne w celu potwierdzenia tych doniesień.

Fala uderzeniowa o niskiej energii

Fala uderzeniowa o niskiej energii (ang. *low-intensity extracorporeal shock wave therapy*, Li-ESWT) to metoda zaliczana do pierwszego rzutu leczenia zaburzeń erekcji [8].

Li-ESWT to forma fali akustycznej o specyficznych właściwościach – charakteryzuje się skokowym wzrostem ciśnienia, które następnie gwałtownie opada i osiąga wartość ujemną, a jej prędkość jest wyższa niż typowych fal dźwiękowych. Energia Li-ESWT (generowana elektrohydraulicznie, elektromagnetycznie lub piezoelektrycznie) przekazywana jest poprzez aplikator przyłożony do miejsca zabiegowego (penisa), uprzednio pokrytego żelem w celu wyeliminowania warstwy powietrza. Należy wziąć pod uwagę następujące parametry zabiegowe: gęstość energii ($<0,2$ mJ/mm²), częstotliwość (Hz) oraz liczba impulsów (uderzeń). Od ich doboru będzie zależał efekt leczniczy [9]. Warto zauważyć, że aktualnie nie istnieje jednolity protokół leczenia ED z wykorzystaniem Li-ESWT, co podkreślono w 2018 r., podczas 20. Kongresu Europejskiego Towarzystwa Medycyny Seksualnej (*Congress of the European Society for Sexual Medicine*, CESSM) i 21. Światowego Kongresu Międzynarodowego Towarzystwa Medycyny Seksualnej (*World Meeting of the International Society for Sexual Medicine*, WMISSM) [10].

Badania nad wykorzystaniem Li-ESWT w terapii pacjentów z ED rozpoczęli Gruenwald i wsp. [11], którzy opisali i zdefiniowali procesy metaboliczne oraz tkankowe w zakresie rozwoju i tworzenia się sieci naczyń krwionośnych. Uznaje się, że za korzystne efekty oddziaływania Li-ESWT w ED odpowiada kilka mechanizmów: stymulacja mechanoreceptorów tkanki prącia, zmniejszenie stanu zapalnego, rekrutacja i aktywacja komórek progenitorowych śródbłonna (ang. *endothelial progenitor cells*, EPC) oraz działanie neuroprotektoryjne i neuroregeneracyjne [12]. W badaniach na szczurach Lin i wsp. [13] wykazali zwiększoną proliferację komórek macierzystych w tkance prącia po 48 godzinach i po 1 tygodniu od zastosowania Li-ESWT (*in situ*), przy czym u młodych zwierząt odnotowano lepsze efekty lecznicze niż u osobników w średnim wieku, a stosowanie wyższych dawek wiązało się z lepszym efektem leczniczym. Z kolei Scorpio i wsp. [14] wykazali poprawę mikrokrążenia w rejonie prącia u mężczyzn po zastosowaniu Li-ESWT (na podstawie analizy przepływu w ultrasonografii dopplerowskiej).

Pozytywne skutki zastosowania Li-ESWT w leczeniu ED obserwuje się po upływie 6 i 12 miesięcy, przy czym ulegają one stopniowemu zmniejszeniu, z plateau na poziomie 40% po 5 latach od zakończenia leczenia (według subiektywnej oceny pacjentów) [15–17]. Warto także wspomnieć, że Li-ESWT jest metodą nieinwazyjną i bezpieczną, a dokładne określenie miejsca zabiegowego umożliwia ochronę obszarów z nim sąsiadujących. Należy jednak pamiętać, że zastosowanie Li-ESWT w ED może powodować uczucie dyskomfortu, co związane jest ze specyficznymi warunkami wykonywania zabiegu, w związku z czym należy odpowiednio poinformować pacjenta o jego przebiegu. Przegląd dostępnych badań wskazuje, że w leczeniu ED z wykorzystaniem Li-ESWT właściwie nie zdarzają się reakcje niepożądane, dodatkowo nasze doświadczenia kliniczne wskazują, że pacjenci określają zabieg jako komfortowy, a nawet relaksujący.

Niestety zabiegi Li-ESWT w ED nie są refundowane w Polsce, a ich koszt jest dość wysoki, co w połączeniu z niewystarczającą świadomością (zarówno wśród pacjentów, jak i personelu medycznego) dotyczącą skuteczności tej metody oraz ograniczoną liczbą ośrodków w naszym kraju, które je oferuje, czyni je trudno dostępnymi. W naszej opinii oraz w świetle wyników badań na pewno warto zabiegać o upowszechnianie Li-ESWT w leczeniu ED.

Innowacje w farmakologicznym leczeniu zaburzeń erekcji

Obecnie w leczeniu pierwszego rzutu ED wykorzystywane są inhibitory fosfodiesterazy 5 (ang. *phosphodiesterase-5 inhibitors*, PDE5I). Jest to najpopularniejsza forma farmakoterapii tego schorzenia. W dalszych fazach terapii (leczenie drugiego rzutu) wykorzystywane są także inne preparaty, takie jak alprostacyl czy papaweryna, które jednak aplikowane są w postaci żelu docerkowego lub w formie iniekcji do ciał jamistych. Ze względu na zdecydowanie wygodniejszą, doustną formę aplikacji (tabletki, lamelki i proszki do sporządzania zawiesiny doustnej) PDE5I są chętnie stosowane przez pacjentów. Jednakże istnieje poważne ryzyko porzucenia przez nich

terapii z wykorzystaniem PDE5I. Badania w tym zakresie sugerują, że przestrzeganie zaleceń dotyczących ich stosowania (pomimo wysokiej skuteczności) jest niskie [18]. W związku z tym poszukuje się nowych metod leczenia farmakologicznego, z wykorzystaniem znanych już substancji, które ze względu na lepsze parametry działania, mogłyby poprawić *compliance*.

Mechanizm działania leków z grupy PDE5I opiera się na wybiórczym hamowaniu enzymu, jakim jest fosfodiesteraza typu 5, obecnego między innymi w ciałach jamistych prącia. W efekcie zahamowania ulega rozkład cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Nagromadzenie cGMP prowadzi w dalszej kolejności do obniżenia stężenia kationów wapniowych w komórkach mięśni gładkich, co powoduje rozkurcz mięśni gładkich naczyń oraz ciał jamistych prącia, umożliwiając zwiększony napływ krwi i osiągnięcie erekcji. Istotnym czynnikiem jest jednak obecność tlenku azotu (NO), który jest wydzielany miejscowo w efekcie stymulacji seksualnej i stanowi główny mediator erekcji, natomiast cGMP pełni rolę mediatora wtórnego. W konsekwencji prawidłowe działanie PDE5I uzależnione jest od prawidłowego uwalniania NO, który następnie łącząc się z cyklazą guanylową doprowadza do powstania cGMP, a PDE5I zwiększają jedynie stężenie cGMP poprzez hamowanie jego rozkładu [19].

Do grupy PDE5I zalicza się pięć leków: sildenafil, tadalafil, wardenafil, awanafil i udenafil. Ten ostatni nie został dopuszczony do użytku w Polsce, Stanach Zjednoczonych i wielu innych krajach. Leki te wykazują różną skuteczność działania, co potwierdza niedawna metaanaliza przeglądów systematycznych z zakresu wpływu PDE5I na poprawę funkcji erekcji. Skuteczność preparatów w porównaniu z placebo w populacji ogólnej była często zależna od dawki [20]. Wszystkie wyżej wymienione leki mają określone zakresy dawkowania. W Polsce dostępne dawki wynoszą: dla sildenafilu: 25 mg, 50 mg, 100 mg, dla tadalafilu: 5 mg, 10 mg i 20 mg, dla wardenafilu: 5 mg, 10 mg, 20 mg, zaś dla awanafilu: 50 mg, 100 mg, 200 mg. Dobór odpowiedniej dawki uzależniony jest od odpowiedzi organizmu pacjenta. Niekiedy lekarz wypisujący receptę decyduje się na podanie dawki maksymalnej. W ostatnich latach w Polsce preparaty tadalafilu w dawce 10 mg stały się dostępne bez recepty. Wszystkie omawiane substancje z grupy PDE5I należą do klasy drugiej systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (ang. *Biopharmaceutics Classification System*, BCS). Grupa druga to substancje słabo rozpuszczalne w wodzie, ale dobrze przenikające przez błony biologiczne, w związku z czym szybkość ich wchłaniania jest zbliżona do szybkości rozpuszczania w wodzie [21–25]. W związku z możliwymi działaniami niepożądanymi, potrzebą ustalenia optymalnych metod formulacji oraz możliwością poprawy biodostępności tych substancji i zmniejszeniem kosztów farmakoterapii poszukiwane są rozwiązania poprawiające rozpuszczalność tych związków w wodzie.

Amorficzne stałe dyspersje (ang. *amorphous solid dispersions*, ASD) to układy, w których amorficzna forma substancji farmakologicznej jest molekularnie rozproszona w matrycy nośnika, który ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne wydajnie stabilizuje formę amorficzną substancji. Ich wpływ na stabilizację układu jest o tyle kluczowy, gdyż ze względu na słabą rozpusz-

czalność w wodzie komercyjnej formy krystalicznej, substancje czynne, takie jak sildenafil, tadalafil, awanafil czy wardenafil mogą zostać przekształcone do znacznie lepiej rozpuszczalnej w wodzie formy amorficznej, która charakteryzuje się zwykle niższą stabilnością fizyczną i dlatego wymaga odpowiedniej stabilizacji. Uzyskanie stabilnej fizycznie formy amorficznej leku sprawia, że możliwa staje się poprawa biodostępności, co może pozwolić na zmniejszenie dawki substancji czynnej, przy zachowaniu skuteczności leczenia. Dodatkowo, lepsza rozpuszczalność może przyspieszyć działanie substancji, która będzie mogła efektywniej przenikać przez błony komórkowe i docierać do miejsca działania [26–28].

Stan amorficzny substancji jest korzystny ze względu na lepszą rozpuszczalność w wodzie i związaną z tym poprawę biodostępności leku. W przypadku uzyskania formy amorficznej z krystalicznej mówimy o przemianie fazowej, bowiem skład pierwiastkowy, wzór sumaryczny i strukturalny cząsteczki pozostają nienaruszone. Zmienia się jedynie organizacja struktury krystalicznej. Obecność różnych form krystalograficznych danych substancji wynika z odmiennego uporządkowania cząsteczek w przestrzeni. Forma amorficzna, w przeciwieństwie do krystalicznej, wykazuje uporządkowanie jedynie krótkiego zasięgu, co sprawia, że pozycja danych cząsteczek nie jest ściśle zdefiniowana. Taki stan rzeczy wiąże się naturalnie ze zmienną ruchliwością cząsteczek, a sam układ prezentuje mniej korzystny, wyższy energetycznie stan niż w przypadku form krystalicznych, co w konsekwencji prowadzi do niechybnej krystalizacji substancji, a w rezultacie – do ponownego pogorszenia rozpuszczalności w wodzie i obniżenia biodostępności leku. Dlatego tak istotna jest wydajna stabilizacja form amorficznych. W przypadku ASD można ją uzyskać poprzez zastosowanie nośnika, który posiada właściwości fizykochemiczne umożliwiające taką stabilizację. Bardzo często podstawowym kryterium nośnika jest jego wysoka temperatura przejścia szklistego oraz amorficzna forma. Dodatkowo można zwiększyć wydajność poprzez zastosowanie odpowiedniego nadmiaru nośnika [26].

Amorficzne stałe dyspersje sildenafilu

W badaniach nad tworzeniem amorficznych stałych dyspersji sildenafilu z glicyryzyną oraz polimerowym solubilizatorem Soluplus, z wykorzystaniem suszenia rozpyłowego jako metody amorfizacji, wykazano zadowalającą wydajność oraz uzyskano optymalną wielkość cząstek (wynoszącą 0,710 μm dla formacji zawierającej 1:1 w stosunku wagowym leku względem substancji stabilizującej). Ponadto wykazano wyższą wydajność uwalniania leku w formie ASD względem czystej substancji. Wyniki pomiarów dodatkowo potwierdzono stosując ASD sildenafilu w praktyce, w modelu szczurzym. Wykazano poprawę aktywności seksualnej szczurów w porównaniu z sildenafilem krystalicznym [23].

Podobne badania nad wpływem polimeru stabilizującego na stabilność fizykochemiczną ASD sildenafilu opublikowano w 2021 roku. Substancję wykorzystaną do badań amorfizowano poprzez odparowanie rozpuszczalnika za pomocą wyparki rotacyjnej. Wśród trzech badanych polimerów (Kolliphor®P188, Kollidon®30, Kollidon®VA64)

wszystkie wykazały poprawę rozpuszczalności sildenafilu zawartego w ASD, względem jego formy krystalicznej. Optymalny układ ASD z polimerem Kollidon®VA64 został wybrany do dalszych badań. Wykazywał on najlepszą poprawę szybkości rozpuszczania względem czystego sildenafilu krystalicznego. Amorficzność układów potwierdzono technikami rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (ang. *x-ray powder diffraction*, XRPD) oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej (ang. *differential scanning calorimetry*, DSC). W przypadku ASD z polimerami Kolliphor®P188, Kollidon®30 autorzy badania uzyskali dyfraktogramy proszkowe charakterystyczne dla częściowo krystalicznej formy leku, co sami odnotowali w wynikach badania. Formulacja ASD sildenafilu i polimeru Kollidon®VA64 została uznana za amorficzną, gdyż nie posiadała charakterystycznych refleksów w formie pików odpowiadających wartościom 20° kąta 2 theta, lecz należy odnotować, że sam dyfraktogram nie przedstawiał charakterystycznego bezwzględnie amorficznego "halo", typowego dla w pełni amorficznej formy. Może to sugerować gorszą wydajność metody amorfizacji względem chociażby suszenia rozpyłowego. Wpływ wyżej omówionej formacji zbadano w modelu szczurzym, w którym odnotowano znaczącą poprawę aktywności seksualnej osobników męskich [29].

Ponadto w niedawnych badaniach polskiego ośrodka zwrócono uwagę na możliwość zastosowania nośnika o właściwościach plastyfikatora, a zatem posiadającego (w przeciwieństwie do dotychczasowych badań) temperaturę przejścia szklistego znacznie niższą niż badanej substancji w formie amorficznej. Uzyskano to stosując wysokie stężenie (75% wagowo) polimeru polioctanu winylu. Stąd wnioski, dające pole do dalszych badań, iż możliwe jest, że substancje z grupy plastyfikatorów mogą również stabilizować układy ASD, gdy zastosowane zostaną w stężeniu, powyżej którego nie przyspieszają już procesu rekrytalizacji, a wykazują efekt przeciwny [30].

Amorficzne stałe dyspersje tadalafilu

Tadalafil również został poddany badaniom stabilności fizycznej w ASD amorfizowanym poprzez suszenie rozpyłowe z glicyryzyną jako nośnikiem stabilizującym. W efekcie uzyskano znaczny wzrost szybkości rozpuszczania tadalafilu w ASD z glicyryzyną względem krystalicznej formy. Odnotowano także znaczną poprawę parametrów seksualnych u szczurów dla formacji w stosunku wagowym tadalafilu do glicyryzyny 1:2. Formulacja wykazała stabilność fizykochemiczną w badaniach po 1 miesiącu [23].

W innych badaniach potwierdzono również lepszą rozpuszczalność tadalafilu w formacji ASD z nośnikami polimerowymi względem czystej formy krystalicznej. Miało to istotne znaczenie, ponieważ umożliwiło porównanie różnych metod amorfizacji, takich jak odparowanie rozpuszczalnika z użyciem obrotowej wyparki próżniowej, suszenie rozpyłowe oraz ekstruzja topliwa. Niezależnie od metody następował wzrost szybkości rozpuszczania. Metody te jednak różniły się profilem uwalniania. Najwyższą szybkością rozpuszczania charakteryzowała się zawsze formacja pochodząca z odparowania rozpuszczalnika z wykorzystaniem rotacyjnej wyparki próżniowej. Różnice w zakresie szybkości uwalniania i ilości uwolnionej substancji wynikają najprawdopodobniej

z różnej morfologii cząstek powstających w procesach odrębnych amorfizacji. Ponadto badaczom udało się zaobserwować wpływ masy cząsteczkowej polimeru na efektywność uwalniania leku. Wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej nośnika polimerowego zmniejszała się uwalnianie tadalafilu [31].

Amorficzne stałe dyspersje wardenafilu

Wardenafil również został poddany amorfizacji w celu przeprowadzenia badań nad jego stabilnością fizykochemiczną. Tym razem do amorfizacji zastosowano jednak metodę liofilizacji. Przygotowano formułacje z β -cyklodekstryną oraz hydroksypropylometylocelulozą w różnych proporcjach. Wykazano najlepszą rozpuszczalność wardenafilu w formułacji z cyklodekstryną w stosunku wagowym 1:5. Wszystkie układy wardenafilu amorficznego z dowolnym polimerem charakteryzowały się lepszym profilem rozpuszczalności leku niż czysty wardenafil krystaliczny. Ponadto formułacja z β -cyklodekstryną w stosunku 1:5 wykazała poprawę przenikania przez błonę biologiczną [32].

Amorficzne stałe dyspersje awanafilu

Awanafil został poddany amorfizacji w celu stworzenia ASD wykorzystanej w samoemulgującym systemie dostarczania leków. W efekcie mieszanina ta zawierała lipidy, środki powierzchniowo czynne i kosurfaktanty oraz lek i tworzyła szybko nanoemulsję olej/woda. Mieszając się za sprawą ruchów perystaltycznych powstające globulki o dużej powierzchni zwiększają rozpuszczalność leku w wodzie. Projekt stworzenia samoemulgujących systemów dostarczania leków z wykorzystaniem amorficznego awanafilu umożliwił uzyskanie stabilnych w okresie 6 miesięcy formułacji, które wykazały 3,2-krotny wzrost biodostępności awanafilu niż w przypadku podania leku komercyjnego w formie krystalicznej [33].

Amorficzną postać awanafilu uzyskano również w trzyletowym procesie obejmującym wytrącanie z użyciem rozpuszczalnika, zastosowanie ultradźwięków oraz homogenizację wysokociśnieniową. W tej technologii również udało się uzyskać amorficzny awanafil, stabilizowany polialkoholem winylowym. Metoda ta okazała się jednak mniej skuteczna w poprawie rozpuszczalności niż zastosowana równolegle metoda sonopercypitacji nanocząstek [34].

Przytoczone powyżej badania nad wykorzystaniem amorficznych stałych dyspersji leków z grupy PDE5I wskazują nowy kierunek rozwoju badań nad poprawą farmakoterapii, poprzez modyfikacje już dostępnych i dobrze poznanych substancji. Takie podejście nie tylko redukuje koszty związane z wprowadzeniem nowych substancji na rynek, które mogą sięgać miliardów dolarów, ale także może prowadzić do poprawy biodostępności już obecnych leków, zmniejszenia ich dawek, eliminacji części działań niepożądanych oraz obniżenia kosztów ich produkcji, a także ceny dla pacjenta. Ponadto badania w tym zakresie mogą doprowadzić do zmiany kinetyki uwalniania, a to może skutkować szybszym efektem działania leku, co w przypadku zaburzeń erekcji może być kluczowym czynnikiem poprawiającym komfort życia seksualnego u mężczyzn.

Podsumowanie

Opisane w niniejszym artykule innowacyjne metody terapii ED są często jeszcze na poziomie wstępnych badań przedklinicznych. Złożoność i powszechność problemu skłaniają badaczy z całego świata do poszukiwania coraz nowszych rozwiązań z zakresu farmakologii czy terapii zabiegowej. Z pewnością w następnych latach będziemy obserwować dynamiczny wzrost zainteresowania powyższymi metodami, które mogą doprowadzić do wyznaczenia nowych standardów leczenia ED.

Piśmiennictwo

1. Lew-Starowicz Z. Diagnostyka różnicowa zaburzeń erekcji. *Seksuologia Polska*, 2005; 3: 60–63
2. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. *European Association of Urology guidelines*. 2025; 36–37
3. Lokeshwar SD, Patel P, Shah SM, Ramasamy R. A Systematic Review of Human Trials Using Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*, 2020; 8: 122–130. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.08.003
4. Epifanova MV, Gvasalia BR, Durashov MA, Artemenko SA. Platelet-Rich Plasma Therapy for Male Sexual Dysfunction: Myth or Reality? *Sex Med Rev*, 2020; 8: 106–113. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.02.002
5. Poullos E, Mykoniatis I, Pyrgidis N, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med*, 2021; 18: 926–935. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.03.008
6. Zaghoul AS, Mahmoud EINashar AER, GamalEl Din SF, et al. Smoking status and the baseline international index of erectile function score can predict satisfactory response to platelet-rich plasma in patients with erectile dysfunction: A prospective pilot study. *Andrologia*, 2021; 53: e14162. doi: 10.1111/and.14162
7. Geyik S. Comparison of the efficacy of low-intensity shock wave therapy and its combination with platelet-rich plasma in patients with erectile dysfunction. *Andrologia*, 2021; 53: e14197. doi: 10.1111/and.14197
8. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al.; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. *European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health – 2021 Update: Male Sexual Dysfunction*. *Eur Urol*, 2021; 80: 333–357. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007
9. Kawałkiewicz W, Kubisz L, Majewska A, Chochowska M: Wpływ czynników mechanicznych na organizm. Wpływ drgań oraz fal sprężystych na organizm i tkanki. In: Kubisz L, ed. *Biofizyka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2024; 330–331
10. ESWT for ED – from basic research to implementation. 20th Congress of the European Society for Sexual Medicine; 21st World Meeting of the International Society for Sexual Medicine; 2018 Feb 28–Mar 3; Lisbon, Portugal
11. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy – a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med*, 2012; 9: 259–264. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02498.x
12. Sokolakis I, Dimitriadis F, Teo P, et al. The basic science behind low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic scoping review of pre-clinical studies. *J Sex Med*, 2019; 16: 168–194. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.12.016

13. Lin G, Reed-Maldonado AB, Wang B, et al. In Situ Activation of penile progenitor cells with low-intensity extracorporeal shockwave therapy. *J Sex Med*, 2017; 14: 493–501. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.02.004
14. Scropo F, Pezzoni F, Gaeta F, et al. Li-ESWT improves hemodynamic parameters thus suggesting neoangiogenesis in patients with vascular erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2022; 34: 237–242. doi: 10.1038/s41443-021-00411-0
15. Bocchino AC, Pezzoli M, Martínez-Salamanca JI, et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: Myths and realities. *Investig Clin Urol*, 2023; 64: 118–125. doi: 10.4111/icu.20220327
16. Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. *J Sex Med*, 2017; 14: 891–897. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.05.012. Erratum in: *J Sex Med*, 2018; 15: 270. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.12.001
17. Chung E, Cartmill R. Evaluation of Long-Term Clinical Outcomes and Patient Satisfaction Rate Following Low Intensity Shock Wave Therapy in Men With Erectile Dysfunction: A Minimum 5-Year Follow-Up on a Prospective Open-Label Single-Arm Clinical Study. *Sex Med*, 2021; 9: 100384. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100384
18. Giannitsas K, Konstantinopoulos A, Patsialas C, Perimenis P. Preference for and adherence to oral phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. *Patient Prefer Adherence*, 2008; 2: 149–155
19. Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol*, 2005; 45: 987–1003. doi: 10.1177/0091270005276847
20. Pyrgidis N, Mykoniatis I, Haidich AB, et al. The effect of phosphodiesterase-type 5 inhibitors on erectile function: an overview of systematic reviews. *Front Pharmacol*, 2021; 12: 735708. doi: 10.3389/fphar.2021.735708
21. Reddy BBK, Karunakar A. Biopharmaceutics classification system: a regulatory approach. *Dissolution Technol*, 2011; 18: 31–37.
22. Miranda C, Pérez-Rodríguez Z, Hernández-Armengol R, et al. Biowaiver or bioequivalence: ambiguity in sildenafil citrate bcs classification. *AAPS PharmSciTech* 2018; 19: 1693–1698. doi: 10.1208/s12249-018-0982-7
23. Muqtader Ahmed M, Fatima F, Abul Kalam M, et al. Development of spray-dried amorphous solid dispersions of tadalafil using glycyrrhizin for enhanced dissolution and aphrodisiac activity in male rats. *Saudi Pharm J*, 2020; 28: 1817–1826. doi: 10.1016/j.jsps.2020.11.007
24. Australian Public Assessment Report for Vardenafil. Therapeutic Goods Administration (TGA), Health Safety Regulation, 2011: 1–102
25. Australian Public Assessment Report for Vardenafil. Therapeutic Goods Administration (TGA), Health Safety Regulation, 2016: 1–66
26. Antosik A, Szafraniec J, Niwiński K, Jachowicz R. Substancje lecznicze w postaci amorficznej. *Farmacja Polska*, 2018; 74: 671–678. doi: 10.32383/farmpol/118638
27. Skrzypek J. Elementy krystalografii stosowanej. In: Skrzypek SJ, Przybyłowicz K, eds. *Inżynieria metali i technologie materiałowe*. Wydawnictwo WNT, Warszawa, 2019: 1–30
28. Brittain HG, Grant DJR, Myrdal PB. Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. In: Brittain HG, ed. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Informa Healthcare, New York, 2009, 436–437
29. Aldawsari MF, Anwer MK, Ahmed MM, et al. Enhanced dissolution of sildenafil citrate using solid dispersion with hydrophilic polymers: physicochemical characterization and in vivo sexual behavior studies in male rats. *Polymers (Basel)*, 2021; 13: 3512. doi: 10.3390/polym13203512
30. Knapik-Kowalczyk J, Chmiel K, Pacutt J, et al. Enhancement of the physical stability of amorphous sildenafil in a binary mixture, with either a plasticizing or antiplasticizing compound. *Pharmaceutics*, 2020; 12: 460. doi: 10.3390/pharmaceutics12050460
31. Školáková T, Slámová M, Školáková A, et al. Investigation of dissolution mechanism and release kinetics of poorly water-soluble tadalafil from amorphous solid dispersions prepared by various methods. *Pharmaceutics*, 2019; 11: 383. doi: 10.3390/pharmaceutics11080383
32. Wiergowska G, Ludowicz D, Wdowiak K, et al. Combinations of freeze-dried amorphous vardenafil hydrochloride with saccharides as a way to enhance dissolution rate and permeability. *Pharmaceutics (Basel)*, 2021; 14: 453. doi: 10.3390/ph14050453
33. Soliman KA, Ibrahim HK, Ghorab MM. Formulation of avanafil in a solid self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced oral delivery. *Eur J Pharm Sci*, 2016; 93: 447–455. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.050
34. Soliman KA, Ibrahim HK, Ghorab MM. Effects of different combinations of nanocrystallization technologies on avanafil nanoparticles: in vitro, in vivo and stability evaluation. *Int J Pharm*, 2017; 517: 148–156. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.012



HISTORIA MONITOROWANIA PRZEWODNICTWA NERWOWO-MIĘŚNIOWEGO W ANESTEZJOLOGII

History of neuromuscular junction monitoring
in anaesthesiology



Paweł Radkowski^{1,2}, Kamil Sobolewski³, Hubert Oniszcuk⁴, Justyna Opolska⁵, Marcin Nosek², Filip Ogończyk-Mąkowski², Katarzyna Podhorodecka²

1. Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska
2. Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie, Polska
3. Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie, Polska
4. Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska
5. Koło Naukowe przy Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska

Paweł Radkowski – 0000-0002-9437-9458
 Kamil Sobolewski – 0000-0002-3404-2108
 Hubert Oniszcuk – 0009-0004-4503-1174
 Justyna Opolska – 0000-0001-5086-4542
 Marcin Nosek – 0009-0003-0463-6727
 Filip Ogończyk-Mąkowski – 0009-0003-6899-7150
 Katarzyna Podhorodecka – 0000-0003-0749-3437

Streszczenie

Historia monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego sięga XVI wieku, kiedy prowadzono badania nad kurarą, używaną przez Indian do zatruwania strzał. Późniejsze analizy umożliwiły opisanie zjawiska złącza nerwowo-mięśniowego, jednak dopiero w XX wieku udało się sprecyzować rolę mediatora, jakim jest acetylocholina. Pomiar przewodnictwa nabierał coraz większego znaczenia klinicznego, gdy okazało się, że prawie połowa pacjentów, którzy otrzymali długodziałający środek zwiotczający mięśnie, trafiała na salę pooperacyjną z niepełnym ustąpieniem blokady nerwowo-mięśniowej. Obecnie urządzenia do pomiaru przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wykorzystujące akceleromiografię stają się standardowym wyposażeniem bloku operacyjnego.

Abstract

The history of monitoring neuromuscular conduction dates back to the 16th century when studies were conducted on curare, a plant-derived toxin used by Native Americans to poison arrows. Later studies made it possible to describe the concept of the neuromuscular junction, but it was not until the 20th century that the mediator acetylcholine was isolated. Measurement of neuromuscular transmission gained clinical importance when it became apparent that almost half of the patients who received a long-acting muscle relaxant were admitted to the post-operative room with incomplete resolution of neuromuscular block. Today, neuromuscular junction measurement devices using acceleromyography are becoming standard equipment in the operating theatre.

Słowa kluczowe: historia pomiaru złącza nerwowo-mięśniowego; kurara; akceleromiografia; train of four (TOF); liczba potężcowa (PTC)

Keywords: history of neuromuscular junction measurement; curare; acceleromyography; train of four (TOF); post tetanic count (PTC)

DOI 10.53301/lw/202396

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.09.2024

Zaakceptowano do druku: 27.02.2025

Autor do korespondencji:

Justyna Opolska
 Koło Naukowe przy Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
 e-mail: jopolska065@gmail.com

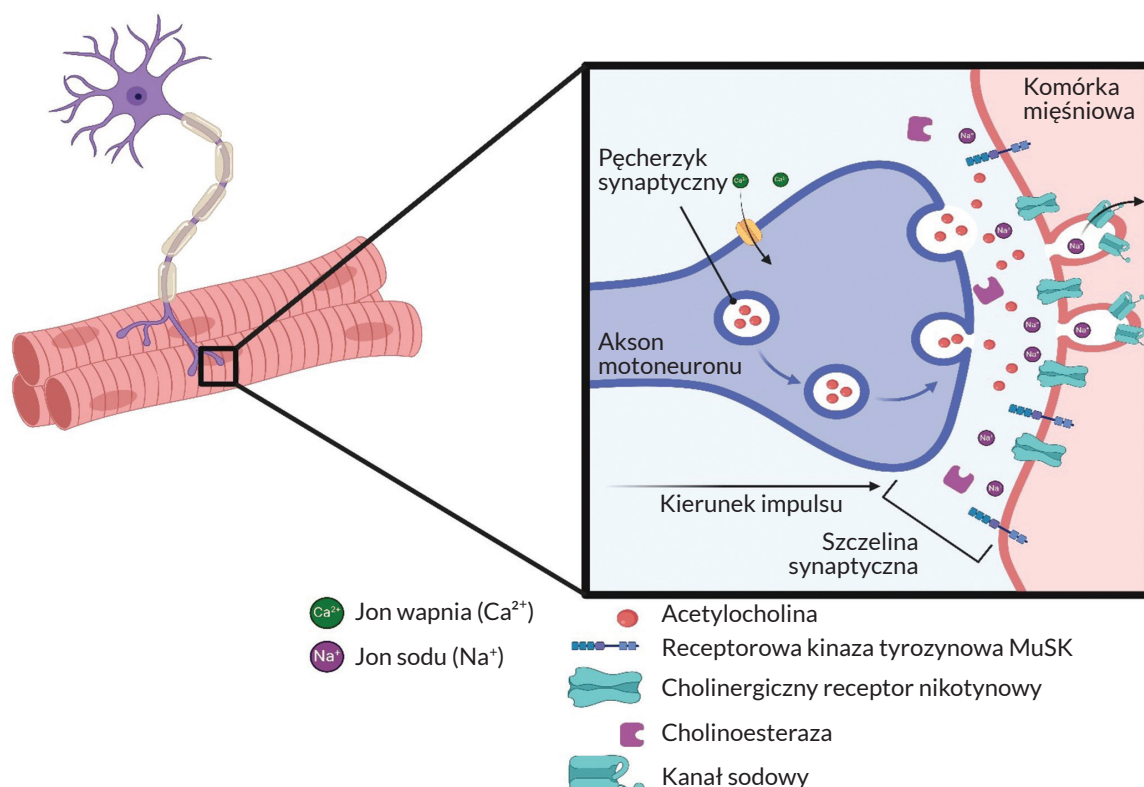
Czym jest przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i dlaczego stosuje się jego ocenę?

Przewodnictwo nerwowo-mięśniowe jest mechanizmem umożliwiającym przekształcenie impulsu elektrycznego przewodzonego przez nerw w skurcz mięśnia [1]. Mięśnie szkieletowe są unerwione głównie przez neurony ruchowe (motoneurony α), zlokalizowane w rogach przednich rdzenia kręgowego. W pobliżu włókien mięśniowych aksony motoneuronów rozgałęziają się na drobne zakończenia nerwowe pokryte komórkami Schwanna, tracąc osłonkę mielinową i stają się elementami złącza nerwowo-mięśniowego [2]. Złącze to jest wyspecjalizowanym połączeniem umożliwiającym przekształcenie impulsu nerwowego w skurcz mięśnia za pomocą neuroprzekaźnika – acetylocholiny (ACh). Składa się ono z trzech głównych elementów: kolbki presynaptycznej, błony postsynaptycznej oraz szczeliny synaptycznej, czyli przestrzeni między zakończeniem aksonu a błoną komórki mięśniowej [3].

Gdy impuls nerwowy (potencjał czynnościowy) dociera do zakończenia aksonu motoneuronu, dochodzi do depolaryzacji błony presynaptycznej. W efekcie otwierają się napięciowo zależne kanały wapniowe, co skutkuje gwałtownym napływem jonów wapnia (Ca^{2+}) do wnętrza zakończenia nerwowego. Zwiększone stężenie jonów wapnia w aksoplazmie inicjuje fuzję pęcherzyków synaptycznych z błoną presynaptyczną, co zachodzi z udziałem kompleksu białek SNARE, takich jak synaptobrewina, SNAP-25 i syntaksyna. W wyniku tego procesu acetylocholina zostaje uwolniona do szczeliny synaptycznej. Cząsteczki ACh przemieszczają się przez szczelinę synaptyczną i wiążą z nikotynowymi receptorami cholinergicznymi (nAChR), zlokalizowanymi na błonie postsynaptycznej komórki mięśniowej. Receptory te, będące kanałami

jonowymi aktywowanymi ligandem, po przyłączeniu dwóch cząsteczek ACh otwierają się, umożliwiając napływ jonów sodu (Na^+) do wnętrza komórki oraz jednoczesny wypływ jonów potasu (K^+) na zewnątrz. Prowadzi to do miejscowej depolaryzacji błony postsynaptycznej. Jeśli depolaryzacja osiągnie wartość progową, aktywne zostają napięciowo zależne kanały sodowe, co wywołuje powstanie potencjału czynnościowego w błonie komórkowej mięśnia. Potencjał ten rozprzestrzenia się wzdłuż włókna mięśniowego i dociera do kanalików poprzecznych (cewek T), aktywując receptory dihydropirydynowe (DHPR). Te z kolei są sprzężone mechanicznie z receptorami rianodynowymi (RyR1) w siateczce śródplazmatycznej (retikulum sarkoplazmatycznym). Aktywacja RyR1 skutkuje uwolnieniem jonów Ca^{2+} do cytoplazmy. Wzrost stężenia Ca^{2+} w cytoplazmie powoduje związanie tych jonów z troponiną C, co prowadzi do odsunięcia tropomiozyny blokującej miejsca wiążące aktyny i umożliwia interakcję z miozyną. Następuje cykl mostków poprzecznych, który jest bezpośrednią przyczyną skurczu mięśnia. Aby proces mógł zostać zakończony, acetylocholina musi zostać usunięta z synapsy. Jest to zadanie acetylocholinesterazy (AChE), enzymu rozkładającego ACh do choliney i kwasu octowego. Cholina jest następnie wychwytywana zwrótnie przez zakończenie nerwowe, gdzie zostaje wykorzystana do ponownej syntezy acetylocholiny, co umożliwia dalszą transmisję impulsów nerwowych [1–3]. Na rycinie 1 przedstawiono schemat działania płytki motorycznej.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe umożliwiają farmakologiczne zahamowanie opisanego wcześniej mechanizmu, co skutkuje zwiótczeniem mięśni. Leki tego typu znajdują szerokie zastosowanie w anestezjologii. Są rutynowo używane np. w celu uzy-



Rycina 1. Zasada działania płytki nerwowo-mięśniowej

skania dobrych warunków intubacji, do zwiótczenia mięśni w trakcie zabiegów chirurgicznych [4].

Działanie leków zwiótczających depolaryzujących, które reprezentowane są przez stosowaną obecnie sukcylocholinę, polega na aktywacji cholinergicznym receptorów nikotynowych w obrębie błony postsynaptycznej płytki motorycznej. Leki te, podobne pod względem struktury chemicznej do acetylocholin, aktywują wspomniane receptory, co prowadzi do depolaryzacji w obrębie błony postsynaptycznej. Skutkiem tego są przemijające drżenia pęczkowe mięśni (fascykulacje). Sukcynylocholina działa krótko ze względu na szybką hydrolizę przez cholinesterazę osoczną. Pozwala to na szybkie przywrócenie funkcji nerwowo-mięśniowej po zaprzestaniu podażu leku [5].

Niedepolaryzujące leki zwiótczające, w tym aminosteroidy (wekuronium, rokuronium) i pochodne benzylozocholiny (atrakurium, cisatrakurium) działają z kolei jako kompetyjni antagoniści cholinergicznym receptorów nikotynowych, przez co powodują zwiótczenie bez wywołania depolaryzacji [5].

Monitorowanie stopnia zwiótczenia mięśni pozwala ocenić głębokość blokady nerwowo-mięśniowej, co zwiększa bezpieczeństwo anestezjologiczne. Ułatwia też dostosowanie dawek leków zwiótczających i zapobiega sytuacjom, w których pacjent opuszcza salę operacyjną z resztkowym zwiótczeniem. O istotności pełnego ustąpienia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego pisali już w 1979 r. Viiby-Mogensen i wsp. Wykazali oni, że około 40% pacjentów, którzy otrzymali śródoperacyjnie długo działający, niedepolaryzujący środek zwiótczający mięśnie, zostało przyjętych na salę pooperacyjną z niepełnym ustąpieniem blokady nerwowo-mięśniowej [6]. Monitorowanie działania tego typu leków zwiększa bezpieczeństwo pacjentów, a także pozwala na redukcję kosztów leczenia [7].

Dzieje odkrycia i zastosowania kurary

Pierwsze wzmianki o substancji działającej zwiótczająco mięśnie pochodzą z 1516 r. Włoski uczonej mieszkający w Hiszpanii, Peter Martyr d'Anghera (1457–1526), opisał kurarę jako substancję wykorzystywaną przez ludność Ameryki Południowej do pokrywania narzędzi używanych do polowań, np. grotów strzał. Według jego przekazów kurara była na tyle niebezpieczna, że same jej opary powodowały śmierć przygotowujących ją osób [5, 8–10]. Prawdopodobnie jednym z pierwszych Europejczyków, który zetknął się z kurarą bezpośrednio, był hiszpański konkwistador i podróżnik, Francisco de Orellana. W trakcie wypraw wzdłuż Amazonki (1541–1542) napotkał tubylczych mieszkańców używających strzał nasączonych kurarą [11]. Kolejnym Europejczykiem, który zetknął się z trucizną, był Alonso Pérez de Tolosa, który w 1548 roku eksplorował region jeziora Maracaibo, położonego na terenie dzisiejszej Wenezueli [12]. W 1745 roku Charles Marie de La Condamine, w „Mémoires de l'Académie des Sciences”, opisał kurarę oraz sposób jej wytwarzania z roślin gatunków *Strychnos* i *Chondrodendron*; przywiózł także jej próbki do Europy [12].

W 1780 r. włoski badacz Gasparo Ferdinando Felice Fontana (1730–1805) zdementował doniesienia o silnych

właściwościach trujących kurary podczas prezentacji swoich eksperymentów dla The Royal Society – opary kurary co prawda miały nieprzyjemny zapach, jednak nie powodowały śmierci wdychających je osób [8, 9]. Jednym z badaczy, którzy jako pierwsi eksperymentowali z użyciem kurary, był Charles Waterton (1782–1865), angielski przyrodnik i odkrywca, który na początku XIX wieku wyjechał do Demerary (obecnie terytorium Gujany), aby zarządzać rodzinną plantacją trzciny cukrowej. Pierwszy eksperyment z użyciem kurary przeprowadził na rannym psie, który nie przeżył podania substancji. Dzięki kolejnym doświadczeniom, tym razem na drobiu i wołach, wykazał, że jej działanie zależy od zastosowanej dawki. Po powrocie do Anglii w 1814 r. przeprowadził serię doświadczeń na osłach. Jeden z podanych działaniu kurary osłów był wentylowany przez 4 godziny przez tracheotomię. Zwierzę przeżyło eksperyment i 25 kolejnych lat. Charles Waterton dostrzegł również potencjał leczniczy kurary. Sugerował bowiem, że jej właściwości mogą być przydatne podczas leczenia wścieklizny [13, 14]. Próby udowodnienia tej teorii podejmował dr William Sewell (1781–1853), angielski lekarz weterynarii, stosując kurarę i jednocześnie wentylację u koni chorych na wściekliznę. Benjamin Brodie (1783–1862), angielski filozof i chirurg, w 1811 r. przedstawił wyniki badania dla The Royal Society, w których zasugerował, że zwierzę może przeżyć po podaniu kurary pod warunkiem odpowiednio długiej resuscytacji. Swoje słowa uwiarygodnił już rok później, podając kurarę kotu i wentylując go przez 160 minut. Po zakończeniu wentylacji zwierzę pozostawało w stanie zwiótczenia mięśniowego, po czym odzyskało sprawność i wstało o własnych siłach. Brodie nie znał zasady działania substancji, lecz wysnuł wniosek, że trucizna działa prawdopodobnie ośrodkowo [10, 13, 14]. Badania nad mechanizmem działania kurary rozpoczęły w latach 50. XIX wieku Claude Bernard (1813–1878), francuski fizjolog, który przeprowadził serię eksperymentów z jej użyciem u żab. Substancję podawał podskórnie, a zaraz po śmierci zwierzęcia przeprowadzał sekcję. Podczas swoich badań odkrył, że mięśnie zachowywały normalną kurczliwość podczas bezpośredniego ich pobudzenia, lecz nie kurczyły się w odpowiedzi na stymulację nerwów ruchowych [13, 14]. To samo doświadczenie przeprowadził na ptakach i ssakach, uzyskując identyczne rezultaty. Na tej podstawie wysnuł wniosek, że kurara niszczy połączenie między nerwami ruchowymi a mięśniami, jednocześnie oszczędzając nerwy czuciowe [15]. Powyższe eksperymenty stały się podstawą późniejszego opisu płytki motorycznej dokonanego przez Wilhelma Kühne oraz Wilhelma Krause (1833–1910), współpracowników Claude Bernarda [16]. Ostateczne wyjaśnienie mechanizmu działania kurary ujrzało jednak światło dzienne dopiero w pierwszej połowie XX wieku. Brytyjski fizjolog oraz farmakolog, profesor Henry Dale (1875–1968), w pracy opublikowanej w „Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics” (1914) wykazał, że acetylocholina pełni rolę neuroprzekaznika w połączeniach nerwowo-mięśniowych [9]. W 1921 roku Otto Loewi opisał funkcję acetylocholin jako neuroprzekaznika w pracy „Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung”. W 1936 r. obaj naukowcy zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za odkrycia dotyczące „chemicznego przekazywania impulsów nerwowych” [13, 14].

Pierwszym, który zastosował kurarę w leczeniu ludzi, był L. A. Sayers. W 1858 r. podał substancję miejscowo w ranę kciuka. Niestety, w wyniku działania substancji pacjent zmarł. W 1932 r. West stosował kurarę w leczeniu schorzeń spastycznych, np. choroby Parkinsona, tężyczki i porażenia połowicznego. Wyniki leczenia były jednak zmienne, a preparat, którego używał, nie był standaryzowany [8]. Do praktyki klinicznej kurarę wprowadził w 1940 r. Abram Elting Bennett (1898–1985), stosując ją w leczeniu napadów drgawek indukowanych przez metrazol. Na sali operacyjnej kurara pojawiła się w 1942 r. za sprawą kanadyjskich anestezjologów, Harolda Griffitha (1894–1985) oraz Enid Johnson (1909–2001), którzy wykorzystywali jej działanie zwiotczające mięśnie podczas zabiegów chirurgicznych.

Ocena głębokości blokady nerwowo-mięśniowej

Próby oceny stopnia blokady nerwowo-mięśniowej rozpoczęły się dopiero w 1949 r. [17]. Angielski anestezjolog Geoffrey Organe (1908–1989) i wsp. badali wrażliwość człowieka na leki zwiotczające mięśnie i sprawdzali, czy działają one w taki sam sposób jak u zwierząt. W badaniu wzięło udział trzech ochotników. Ocenę skuteczności leku przeprowadzano na podstawie pomiarów klinicznych. Badano zdolność uniesienia nóg, stania, siłę zaciśnięcia ręki, napięcie mięśni brzucha oraz powiek. Przedstawiono wykresy zależności siły ręki wyrażonej w procentach od czasu, jaki minął po podaniu leku [18]. W tym samym roku profesor William W. Mushin (1910–1993) i wsp. przeprowadzili badanie, w którym sprawdzali działanie Flaxedilu – preparatu zawierającego galaminę, niedepolaryzujący środek zwiotczający, stosowany głównie w połowie XX wieku. Jego wpływ na organizm monitorowali przy pomocy kilku testów. Sprawdzali siłę zginania palców za pomocą dynamometru oraz siłę napinania mięśni brzucha. Tę ostatnią mierzono w następujący sposób: ochotnik biorący udział w badaniu leżał w pozycji na wznak z przymocowanymi do leżanki nogami, pośrodku mięśnia prostego brzucha badanego umieszczony był przyrząd wyposażony we wskazówkę i sprężynę, która była wypychana przez mięśnie przy próbie podniesienia nóg wykonywane na polecenie lekarza. Rejestrowano również oddech przy pomocy spirometru, ciśnienie krwi oraz odruch podeszwy [19].

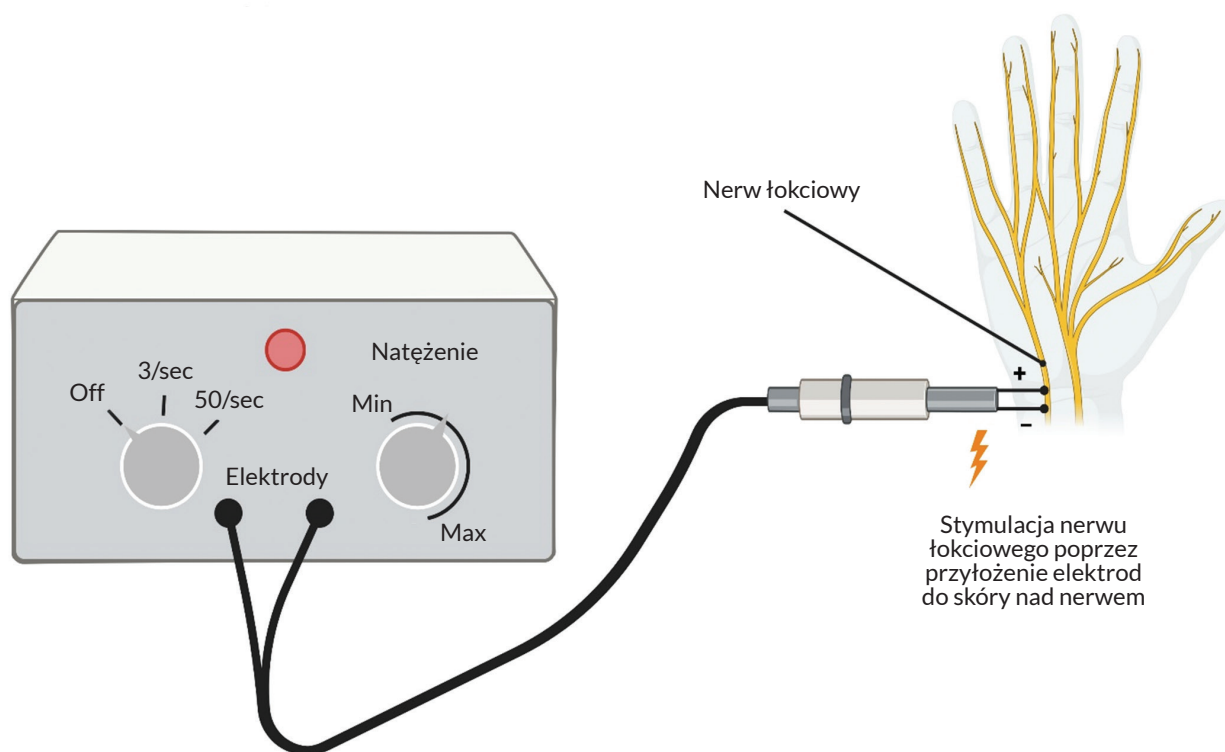
Wymienione powyżej metody były pierwszymi, za pomocą których próbowano zobiektywizować działanie leków zwiotczających. Są one najprostsze, lecz mają znaczącą wadę – nie da się ich zastosować u pacjentów znieczulonych, ponieważ nie są oni wówczas w stanie wykonywać poleceń. Ocenę blokady nerwowo-mięśniowej u osób nieprzytomnych należy więc przeprowadzać w inny sposób, np. poprzez stymulowanie skurczów [7].

Prawdopodobnie pierwsza wzmianka o zastosowaniu stymulacji nerwów u znieczulonych pacjentów w celu określenia stopnia obniżenia napięcia mięśniowego przez środki zwiotczające pochodzi z 1952 r. [17]. Fiński profesor farmakologii, Stephen Thesleff (1924–2020), w opublikowanej przez siebie pracy opisał wpływ sukcynylocholiny na organizm. W celu pomiaru stopnia zwiotczenia prawą dłoń pacjenta umieszczano na miografie Browna-Schustera. Na prawym łokciu, nad nerwem łokciowym, przymocowywano elektrodę podłączoną do stymulatora generują-

cego wyładowania z częstotliwością 0,1 Hz. W ten sposób pobudzany nerw powodował skurcz palców IV i V, a ich ruch rejestrował miograf. Następnie bodźce zapisywane były za pomocą pisaka na obracającym się ze stałą prędkością papierowym walcu – kimografie. W swoim badaniu Thesleff monitorował też aktywność ruchową mięśni oddechowych pacjentów przy użyciu dwóch pneumografów i tamburyna Mareya. Pneumografy umieszczone były pośrodku mostka oraz w połowie odległości między pępkiem a wyrostkiem mieczykowatym. Rejestrowane przez nie zmiany objętości były przekazywane do tamburyna Mareya, a następnie rejestrowane na kimografie [20]. Elektromiografia została wprowadzona do praktyki klinicznej przez Fritza Buchthala, jednak do anestezjologii jako pierwszy wprowadzili ją Thomas Hildred Christie (1927–2017) i Harry Cunningham Churchill-Davidson (1922–1995). W 1958 r. w czasopiśmie „Lancet” opisali łatwy w obsłudze stymulator przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, zaprojektowany specjalnie dla anestezjologów do stosowania na salach operacyjnych. Autorzy zwracali uwagę na możliwość użycia urządzenia przy diagnozowaniu przyczyn niepełnego powrotu siły mięśniowej u pacjentów po operacjach. Dzięki niemu mogli stwierdzić, czy przyczyną takiego stanu są leki zwiotczające, czy np. leki przeciwbólowe lub przeciwłękowe. Urządzenie generowało prąd stymulacyjny o częstotliwości 3 Hz lub 50 Hz, a jego natężenie można było dowolnie zmieniać. W pracy zalecano, aby u pacjentów nieprzytomnych korzystać z maksymalnego natężenia, które zapewnia wyraźny skurcz wszystkich włókien mięśniowych zaopatrywanych przez dany nerw [21]. Na rycinie 2 przedstawiono schematycznie opisane powyżej urządzenie.

Churchill-Davidson stopniowo udoskonalał wynalezione urządzenie. Pierwszy, mały stymulator zasilany bateriami przedstawił na łamach czasopisma „Anesthesiology” w 1965 roku. Urządzenie umożliwiało regulację napięcia w zakresie 0–250 V, generowało impulsy o stałej długości 0,3 ms oraz pozwalało na ich podanie pojedynczo lub w serii z częstotliwością 50–60 Hz. Co ciekawe, podczas prac nad wspomnianym urządzeniem odkrył sposób na odróżnienie bloku depolaryzującego i niedepolaryzującego na podstawie odpowiedzi mięśni na bodźce. Wskazał, że cechą bloku niedepolaryzującego jest zanikanie skurczów po zazwyczaj czterech kolejnych, pojedynczych impulsach oraz po skurczach tężycowych [22].

Podobne spostrzeżenia mieli Roberts i Wilson, którzy w 1968 r. opisali zjawisko stopniowego zanikania odpowiedzi mięśnia po czterech skurczach podczas stosowania prądu o częstotliwości 4 Hz u chorych na miastenię. W latach 1970 i 1971, na łamach „British Journal of Anaesthesia”, Hassan H. Ali (1931–2022) i wsp. opublikowali serię artykułów, w których opisali zastosowanie monitorowania współczynnika TOF (ang. *train of four*) w ocenie stopnia kuraryzacji u ludzi. Dzięki swoim doświadczeniom wysnuli wniosek, że do ilościowego oszacowania bloku niedepolaryzującego zastosowanie ciągu czterech bodźców miało przewagę nad zastosowaniem zmiany częstotliwości między 0,1 a 10 Hz. Spostrzegli, że test ten może być również przydatny w ocenie wrażliwości na środki zwiotczające i wymagań dotyczących dawki dla poszczególnych operacji. W publikacji z 1971 r. ci sami autorzy opisali podobne badania z udziałem 26 pacjentów poddawanych zabiegom chi-



Rycina 2. Schemat urządzenia The St. Thomas Hospital Nerve Stimulator [15]. Ilustracja stworzona przy pomocy BioRender.com

rurgicznym z użyciem środków zwiotczających mięśnie. Wprowadzili pojęcie współczynnika TOF, w którym amplituda czwartego skurczu była wyrażana jako procent amplitudy pierwszego, będąc jednocześnie wskaźnikiem stopnia bloku nerwowo-mięśniowego. Według autorów ograniczenie bodźców do czterech przy częstotliwości 2 Hz miało na celu zapewnienie maksymalnego wyczerpania zapasów acetylocholino. W kolejnych pracach sprawdzali przydatność współczynnika TOF w praktyce. Porównywali go do klinicznych oznak zakończenia działania leków zwiotczających. Zauważyli, że zdolność do uniesienia głowy na co najmniej 3 sekundy przez pacjenta, a więc kliniczny dowód na zakończenie działania leku, było możliwe wyłącznie przy współczynniku TOF >0,6 [17].

Badanie Viby-Mogensena i wsp. z 1979 r. przekonało autorów, że istnieje konieczność zastosowania pomiarów stopnia zwiotczenia na salach operacyjnych w celu zminimalizowania częstości występowania resztkowej kuracji na salach wybudzeniowych [6]. W artykule „A new nerve stimulator (Myotest)” z 1980 r. zaprezentowali nowy stymulator nerwów. Miał on wymiary 90 mm × 45 mm × 165 mm, ważył około 400 g, zasilany był za pomocą czterech 1,5 V baterii alkalicznych, które pozwalały na około 200 godzin pracy. Oferował kilka funkcji, w tym skurcze pojedyncze o różnej częstotliwości, ale także program TOF, za pomocą którego co 10 s wysyłane były serie bodźców składające się z czterech impulsów generowanych w odstępach 0,5 s. Autorzy zaznaczyli, że ich stymulator różni się od tego zaprezentowanego przez Christie i Churchill-Davidsona tym, że precyzyjnie generuje unipolarne impulsy o stałym napięciu, co zwiększa

powtarzalność wyników. Uznali także, że ze względu na mnogość funkcji jest bardziej praktyczny, co potwierdzać miało stosowanie przez nich Myotestu już od roku [23].

W 1981 roku Viby-Mogensen i wsp. wprowadzili określenie „liczba potężcowa” (*post-tetanic count*, PTC). W jednym ze swoich artykułów przedstawili wyniki oceny blokady nerwowo-mięśniowej w okresie braku odpowiedzi na stymulację pojedynczą lub stymulację TOF. Po raz pierwszy opisali stosowanie PTC do monitorowania głębokiego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [24].

W roku 1989 Engbaek i wsp. w swojej pracy poszukiwali lepszego sposobu niż TOF na ocenę resztkowego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu środków zwiotczających mięśnie. Według nich jednym z powodów, dla których za pomocą TOF trudno jest wykluczyć resztkową kuraryzację, może być to, że dwie środkowe odpowiedzi na stymulację komplikują porównanie odpowiedzi ostatniej z pierwszą. Celem ich pracy było zbadanie nowego systemu diagnozowania resztkowej blokady nerwowo-mięśniowej – stymulacji podwójną salwą (*double burst stimulation*, DBS). DBS składał się z dwóch krótkotrwałych, 50-Hz bodźców tępcowych lub impulsów, oddzielonych 750 ms przerwą. Odpowiedzią na ten wzorec stymulacji są dwa pojedyncze skurcze mięśni, z których drugi jest mniejszy od pierwszego podczas niedepolaryzującej blokady nerwowo-mięśniowej. Wersję DBS z trzema impulsami w każdej serii (DBS3i3) uznano za najbardziej czuły i najmniej bolesny, a tym samym najbardziej odpowiedni do klinicznego zastosowania. Okazał się również bardziej czuły niż TOF w manualnym wykrywaniu resztkowej blokady [25].

Tabela 1. Chronologia głównych odkryć i postępów w monitorowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Rok	Odkrycie / Wydarzenie	Opis / Osiągnięcia
1516	Pierwsze wzmianki o kurarze	Opisanie przez Petera Martyr d'Anghiera substancji używanej przez Indian do zatruwania strzał
1811	Badania Benjamina Brodiego	Sugerowanie możliwości przeżycia po podaniu kurary z odpowiednią resuscytacją
1932	Pierwsze zastosowanie kurary w leczeniu	Próby stosowania kurary w leczeniu schorzeń spastycznych przez Westa
1942	Pierwsze zastosowanie kurary w anestezjologii	Harold Griffith i Enid Johnson wykorzystują kurarę do zwiotczenia mięśni podczas operacji
1970–1971	Wprowadzenie TOF	Hassan H. Ali opisuje zastosowanie <i>train of four</i> (TOF) w monitorowaniu blokady nerwowo-mięśniowej

Tabela 2. Typy urządzeń stosowanych do monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Rodzaj urządzenia	Opis	Zastosowanie kliniczne	Zalety	Wady
Elektromiografia (EMG)	Mierzenie aktywności elektrycznej mięśni w odpowiedzi na stymulację nerwu	Precyzyjna ocena bloku nerwowo-mięśniowego	Wysoka dokładność	Wymaga precyzyjnej instalacji elektrod
Akceleromiografia	Mierzenie przyspieszenia ruchu mięśnia po stymulacji nerwu	Używana do oceny stopnia bloku nerwowo-mięśniowego	Mobilność, łatwość użycia	Może być mniej dokładna w porównaniu do EMG
Mechanomiografia	Rejestracja siły skurczu mięśni po stymulacji nerwu	Zastosowanie głównie badawcze	Bardzo precyzyjna	Mało dostępna klinicznie, wymaga specjalnego sprzętu

W 1988 roku Jensen i wsp. zaprezentowali pierwsze urządzenie obiektywizujące pomiar blokady nerwowo-mięśniowej, *Accelograph*[®]. Jego działanie opierało się na użyciu dwóch elektrod umieszczonych na kciuku oraz w okolicy nerwu łokciowego. Gdy palec poruszał się w odpowiedzi na stymulację nerwu między elektrodami powstaje różnica napięcia, która jest mierzona i rejestrowana. Twórcy urządzenia zauważyli, że zgodnie z prawem Newtona ($F = m \times a$), siła (F) jest bezpośrednio proporcjonalna do przyspieszenia (a), więc przyspieszenie z powodzeniem może być wykorzystywane do kwantyfikacji blokady nerwowo-mięśniowej, pod warunkiem, że masa (m) pozostaje stała. Pomiar przyspieszenia jest znacznie wygodniejszy od pomiaru siły skurczu, ponieważ nie ma konieczności używania dodatkowego urządzenia do stabilizacji ręki. Umożliwia on również pomiar zarówno TOF, jak i PTC [26]. W tabeli 1 przedstawiono kluczowe odkrycia i osiągnięcia w monitorowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Nowo opracowany monitor blokady nerwowo-mięśniowej wykorzystujący kompresomiografię, *TOF-Cuff*[®], jest produktem firmy RGB Medical Devices. Integruje działanie elektrod stymulujących z czujnikami w mankiecie ciśnieniomierza. Może być używany do stymulacji splotu ramiennego i oceny stopnia blokady nerwowo-mięśniowej na podstawie zmian ciśnienia w mankiecie. W porównaniu z konwencjonalnymi monitorami nerwowo-mięśniowymi oferuje możliwość pomiaru blokady nerwowo-mięśniowej oraz nieinwazyjnego ciśnienia krwi nie tylko na górnej części ramienia, ale także na podudziu, które jest mniej podatne na wpływ ułożenia pacjenta i ingerencji personelu [27].

Przyszłe kierunki w rozwoju monitorowania złącza nerwowo-mięśniowego

Akceleromiografia do dziś pozostaje jedną z najlepszych i najczęściej wykorzystywanych metod monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, a urządzenia oparte na jej działaniu, takie jak TOF-Scan, TOF Watch SX oraz jego starsza wersja – TOF Watch, są znane i wykorzystywane w większości szpitali. Równolegle rozwijane są inne metody, takie jak mechanomiografia, elektromiografia, kinematomiografia, fonomiografia i najnowsza, o nieoficjalnej nazwie „kompresomiografia” (ang. *compressomyography*). W tabeli 2 scharakteryzowano rodzaje urządzeń wykorzystywanych do monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Przyszłe kierunki badań koncentrują się na integracji tych technologii z systemami monitorowania hemodynamicznego i oddechowego, co pozwoli na kompleksową ocenę stanu pacjenta w czasie rzeczywistym. Dodatkowo rozwój algorytmów sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego może umożliwić predykcję indywidualnych odpowiedzi pacjentów na środki zwiotczające mięśnie, co umożliwi personalizację dawkowania leków i minimalizację ryzyka powikłań. Implementacja tych zaawansowanych metod monitorowania w praktyce klinicznej może znacząco poprawić jakość opieki anestezjologicznej i bezpieczeństwo pacjentów [28].

Piśmiennictwo

- Martyn JA, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia*, 2009; 64 Suppl 1: 1–9. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05865.x

2. Shear TD, Martyn JA. Physiology and biology of neuromuscular transmission in health and disease. *J Crit Care*, 2009; 24: 5–10. doi: 10.1016/j.jccr.2008.08.002
3. Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*, 2006; 33: 445–461. doi: 10.1002/mus.20440
4. Lu J, Lichtman JW. Imaging the neuromuscular junction over the past centuries. *Sheng Li Xue Bao*, 2007; 59: 683–696
5. Adeyinka A, Layer DA. Neuromuscular Blocking Agents. 2024 Jun 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537168/>
6. Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology*, 1979; 50: 539–541. doi: 10.1097/0000542-197906000-00014
7. Torda TA. Monitoring neuromuscular transmission. *Anaesth Intensive Care*, 2002; 30: 123–133. doi: 10.1177/0310057X0203000202
8. Swartz CH. Introduction to muscle relaxants. *Calif Med*, 1955; 83: 222–224
9. Ball C, Westhorpe R. Muscle relaxants – the early history. *Anaesth Intensive Care*, 2005; 33: 155. doi: 10.1177/0310057X0503300201
10. Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med*, 2002; 95: 363–367. doi: 10.1177/014107680209500713
11. Mann CC. 1491: New Revelations of the Americas Before Columbus. 2nd ed., New York: Vintage Books, 2011
12. Bisset NG. War and hunting poisons of the New World. Part 1. Notes on the early history of curare. *J Ethnopharmacol*, 1992; 36: 1–26. doi: 10.1016/0378-8741(92)90056-w
13. Lee MR. Curare: the South American arrow poison. *J R Coll Physicians Edinb*, 2005; 35: 83–92
14. Nedergaard OA. Curare: the flying death. *Pharmacol Toxicol*, 2003; 92: 154–155. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920402.x
15. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. Trans. Greene HC. New York: Dover Publications; 1957. Originally published in 1865
16. Breathnach CS. Claude Bernard and his revelations in physiology. *Ir J Med Sci*, 2014; 183: 139–146. doi: 10.1007/s11845-013-1045-4
17. Loughnan TE, Loughnan AJ. Overview of the introduction of neuromuscular monitoring to clinical anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*, 2013; 41 Suppl 1: 19–24. doi: 10.1177/0310057X1304101S05
18. Organe G, Paton WD, Zaimis EJ. Preliminary trials of bistrimethylammonium decane and pentane diiodide (C10 and C5) in man. *Lancet*, 1949; 1: 21–23. doi: 10.1016/s0140-6736(49)90345-1
19. Mushin WW, Wien R, Mason DFJ, Langston GT. Curare-like actions of tri-(diethylaminoethoxy)-benzene triethyl iodide. *Lancet*, 1949; 1: 726–728. doi: 10.1016/s0140-6736(49)92297-7
20. Thesleff S. An investigation of the muscle-relaxing action of succinyl-choline-iodide in man. *Acta Physiol Scand*, 1952; 25: 348–367. doi: 10.1111/j.1748-1716.1952.tb00886.x
21. Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet*, 1958; 1: 776. doi: 10.1016/s0140-6736(58)91583-6
22. Churchill-Davidson HC. A portable peripheral nerve-stimulator. *Anesthesiology*, 1965; 26: 224–226. doi: 10.1097/0000542-196503000-00016
23. Viby-Mogensen J, Hansen PH, Jørgensen BC, et al. A new nerve stimulator (Myotest). *Br J Anaesth*, 1980; 52: 547–550. doi: 10.1093/bja/52.5.547
24. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jørgensen B, et al. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 1981; 55: 458–461
25. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 1989; 62: 274–278. doi: 10.1093/bja/62.3.274
26. Jensen E, Viby-Mogensen J, Bang U. The Accelograph: a new neuromuscular transmission monitor. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988; 32: 49–52. doi: 10.1111/j.1399-6576.1988.tb02687.x
27. Dullenkopf A, Horn K, Steurer MP, et al. Placement of TOF-Cuff® on the lower leg for neuromuscular and blood pressure monitoring during anesthetic induction for shoulder surgeries. *J Anesth*, 2020; 34: 79–85. doi: 10.1007/s00540-019-02712-7
28. Radkowski P, Barańska A, Mieszkowski M, et al. Methods for clinical monitoring of neuromuscular transmission in anaesthesiology – a review. *Int J Gen Med*, 2024; 17: 9–20. doi: 10.2147/IJGM.S424555. Erratum in: *Int J Gen Med*, 2024; 17: 3171–3172. doi: 10.2147/IJGM.S483063



OCTAN WITAMINY E JAKO POTENCJALNY CZYNNIK WYWOŁUJĄCY OSTRE USZKODZENIE PŁUC ZWIĄZANE Z UŻYWANIEM E-PAPIEROSÓW (EVALI)

Vitamin E acetate – a potential factor in e-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI)



Małgorzata Agnieszka Piśkiewicz¹, Weronika Duda¹, Emilia Maria Majewska², Monika Domagała³, Izabela Domańska⁴, Aleksandra Sagan⁴, Joanna Wiewióra⁵

1. Oddział Chorób Wewnętrznych I, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach, Polska
2. Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Diabetologii i Leczenia Otyłości, Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego, Polska
3. Klinika Chorób Wewnętrznych, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Krakowie, Polska
4. Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, Polska
5. Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej, Polska

Małgorzata Agnieszka Piśkiewicz –  0009-0006-0248-1137

Weronika Duda –  0009-0002-6242-8785

Emilia Maria Majewska –  0009-0009-3043-1104

Monika Domagała –  0009-0003-2976-1102

Izabela Domańska –  0009-0003-9348-1287

Aleksandra Sagan –  0009-0002-6746-4726

Joanna Wiewióra –  0009-0005-3627-0242

Streszczenie

E-papierosy zysują na popularności jako alternatywa dla tradycyjnych papierosów, szczególnie wśród młodych ludzi. Jednakże ich używanie wiąże się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, takimi jak uszkodzenie płuc związane z używaniem e-papierosów lub tzw. wapowaniem (EVALI). Celem niniejszej pracy jest omówienie konsekwencji zdrowotnych wynikających z korzystania z e-papierosów, ze szczególnym uwzględnieniem negatywnych skutków działania octanu witaminy E. Przeglądu piśmiennictwa dokonano z wykorzystaniem bazy Google Scholar, PubMed oraz SpringerLink. Wyszukiwane frazy w języku angielskim: „EVALI”, „lung injury”, „pulmonary”, „respiratory”, „e-cigarette”, „vitamin E acetate”, „vaping” oraz „vape”. Włączono artykuły opublikowane od 2019 roku. Najnowsze badania koncentrują się na roli octanu witaminy E w patofizjologii EVALI. Mechanizm, w którym substancja ta może wywołać uszkodzenie płuc, pozostaje nieznaną, ale potencjalna szkodliwość tego związku chemicznego może wynikać z jego rozkładu podczas podgrzewania do toksycznych substancji, takich jak formaldehyd, aldehyd octowy, akroleina oraz keteny. Octan tokoferolu jako substancja powierzchniowo czynna uszkadza surfaktant, co prowadzi do ostrej niewydolności oddechowej. Pomimo rosnącej popularności e-papierosów, negatywne skutki zdrowotne są nadal niewystarczająco opisane. W szczególności trudność sprawia określenie długofalowych konsekwencji z powodu krótkiego czasu obserwacji osób korzystających z e-papierosów. EVALI jest rozpoznaniem stawianym po wykluczeniu innych schorzeń oraz na podstawie dodatniego wywiadu w kierunku stosowania e-papierosów.

Abstract

E-cigarettes are gaining popularity as an alternative to traditional cigarettes, especially among young people. However, their use is associated with severe health consequences, such as e-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI), a lung injury linked to e-cigarette use or vaping. The objective of this study was to discuss the health consequences of using e-cigarettes, with particular emphasis on the negative effects of vitamin E acetate. Google Scholar, PubMed and SpringerLink databases were used for the literature review. The search terms in English included: „EVALI”, „lung injury”, „pulmonary”, „respiratory”, „e-cigarette”, „vitamin E acetate”, „vaping,” and „vape.” Articles published from 2019 onwards were included. Recent studies focus on the role of vitamin E acetate in the pathophysiology of EVALI. The mechanism by which this substance can cause lung injury remains unknown, but its potential harmfulness may result from its decomposition during heating into toxic substances such as formaldehyde, acetaldehyde, acrolein, and ketenes. Tocopherol acetate, as a surface-active substance, damages the pulmonary surfactant, leading to acute respiratory failure. Despite the increasing popularity of e-cigarettes, their negative health effects are still poorly described. In particular, determining long-term consequences is challenging due to the short observation period for e-cigarette users. EVALI is diagnosed based on the exclusion of other conditions and a positive history of e-cigarette use.

Słowa kluczowe: młodzież; zapalenie płuc; nikotyna; wapowanie; e-papieros

Keywords: youth; pneumonia; nicotine; vaping; e-cigarette

DOI 10.53301/lw/203622

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.02.2025

Zaakceptowano do druku: 01.04.2025

Autor do korespondencji:

Małgorzata Agnieszka Piśkiewicz
Oddział Chorób Wewnętrznych I,
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
e-mail: mwojtaniaa@gmail.com

Wprowadzenie i cel pracy

Wraz ze wzrostem popularności używania e-papierosów zaobserwowano zwiększoną częstość wystąpienia u palaczy ostrej niewydolności oddechowej, spowodowanej śródmiąższowym zapaleniem płuc. Gwałtowny wzrost zachorowań miał miejsce w 2019 roku w USA. Grupę chorych stanowiły głównie osoby młode bez chorób współistniejących. Skłoniło to badaczy do określenia etiopatogenezy. Wśród potencjalnych czynników mogących warunkować rozwój choroby był jeden ze składników liquidu w e-papierosach, czyli octan witaminy E.

Celem naszej pracy jest opisanie uszkodzenia płuc związanego z używaniem e-papierosów lub tzw. wapowaniem (ang. *e-cigarette or vaping product use-associated lung injury*, EVALI) oraz czynników mogących je powodować. Na szczególną uwagę zasługuje octan witaminy E, który uważany jest za czynnik spustowy w rozwoju zapalenia płuc u osób korzystających z e-papierosów oraz narażonych na bierne palenie.

Metody przeglądu

Do przeglądu piśmiennictwa wykorzystano bazy PubMed, Google Scholar i SpringerLink. Kryteria wyszukiwania artykułów zawężono do prac publikowanych w języku angielskim od 2019 roku. Aby uzyskać precyzyjne wyniki, użyto fraz w języku angielskim: „EVALI”, „*lung injury*”, „*pulmonary*”, „*respiratory*”, „*e-cigarette*”, „*vitamin E acetate*”, „*vaping*” i „*vape*”. Piśmiennictwo rozszerzono o dane zaczerpnięte ze strony internetowej Ministerstwa Zdrowia oraz Instytutu Prognoz i Analiz Gospodarczych. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 95 publikacji, z czego usunięto duplikaty oraz wykluczono prace niepełne, niemieszczące się w ramach omawianych zagadnień, niezawierające odpowiedniego opisu metodologii, niewiarygodne lub zawierające nieaktualne dane medyczne. W przeglądzie ostatecznie uwzględniono 28 publikacji naukowych.

Opis stanu wiedzy

Definicja i epidemiologia EVALI

EVALI to ostre uszkodzenie płuc rozwijające się na skutek inhalacji związków chemicznych powstałych w wyniku podgrzewania płynów do e-papierosów lub innych urządzeń. W sierpniu 2019 roku w USA zaobserwowano gwałtowny wzrost hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności oddechowej o nieznanym przyczynie wśród młodych osób bez chorób przewlekłych [1]. Powiązano

to z używaniem przez pacjentów e-papierosów. Udokumentowano 2807 przypadków, w tym 68 zgonów. Przed rokiem 2019 w USA zgłoszono kilka podobnych przypadków klinicznych. Liczba zachorowań w 2019 roku wzrastała tak szybko, że spełniała kryteria epidemii na terenie Stanów Zjednoczonych. Na wczesnym etapie identyfikacji czynnika etiologicznego brano pod uwagę octan witaminy E (octan tokoferolu), który stanowił składnik zagęszczający liquid [2], szczególnie w płynach wzbogaconych o tetrahydrokannabinol (THC) [3]. Pomimo że octan witaminy E jest wykorzystywany w przemyśle spożywczym i kosmetycznym, jego obecność w aerozolu e-papierosów prawdopodobnie przyczyniła się do rozwoju EVALI [4, 5].

Skład liquidów do e-papierosów

Kontrowersyjną kwestią pozostaje skład liquidów stosowanych w e-papierosach. Zawartość nikotyny w tych płynach wynosi od 15 do 50 mg/ml. Bhave i Chadi w pracy opisującej negatywny wpływ stosowania papierosów elektronicznych przedstawiają rzeczywistą zawartość nikotyny w płynie. Przyjmując, że objętość liquidu wynosi 2 ml, a stężenie nikotyny to 5%, całkowita ilość nikotyny może sięgać 100 mg [6]. Taka objętość płynu jest zużywana w ciągu około 1 godziny. Przyjęcie tak wysokiej dawki nikotyny w tak krótkim czasie jest toksyczne dla organizmu [7]. Oprócz nikotyny i wody liquidy zawierają szereg toksycznych i rakotwórczych związków chemicznych, metali ciężkich oraz zanieczyszczeń. Wykryto w nich m.in. glikol propylenowy, aldehyd octowy, formaldehyd, alkaloidy tytoniu, nitrozaminy, wolne rodniki, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, benzen, ftalany, kofeinę, lotne związki organiczne, akroleinę, izopren, nikiel, fenol, chryzen, kadm, toluen, butanon oraz związki smakowo-zapachowe [8].

Diagnostyka EVALI

Zespół EVALI często rozpoznaje się przez wykluczenie ze względu na niespecyficzne objawy, przypominające infekcję. W procesie diagnostycznym istotne jest zebranie dokładnego wywiadu, obejmującego występowanie objawów ze strony układu oddechowego (np. duszności, kaszlu, bólu w klatce piersiowej, zaburzeń oddychania i niedotlenienia) i innych układów oraz uwzględnienie historii użytkowania e-papierosów w okresie obejmującym ostatnie 90 dni [1, 8]. W badaniu fizykalnym często stwierdza się gorączkę lub stan podgorączkowy, tachykardię, tachypnoe oraz hipoksemię, a stan kliniczny różni się u pacjentów – od przypadków o łagodnym przebiegu do wymagających intubacji i wentylacji mechanicznej [8].

U osób z podejrzeniem EVALI należy wykonać RTG klatki piersiowej. W przypadku nieprawidłowości na obrazie RTG lub niejednoznacznego wyniku badania zaleca się wykorzystanie innej techniki obrazowania – tomografii komputerowej (TK) bez kontrastu. Jako alternatywną metodę można rozważyć również wykonanie angio-TKEVALI może przebiegać pod postacią schorzeń charakteryzujących się uszkodzeniem płuc, takich jak organizujące się zapalenie płuc, ostre eozynofilowe zapalenie płuc, rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych i lipidowe zapalenie płuc [9]. Najczęstszym typem jest organizujące się zapalenie płuc, które radiologicznie manifestuje się jako obustronne, niejednolite ogniska mleczonej szyby oraz obwodowe i okołozrazikowe konsolidacje. Charakterystyczny dla organizującego się zapalenia płuc jest objaw odwróconego „halo”, nazywany także „znakiem atolu” ze względu na podobieństwo do atolu koralowego [10, 11]. Objaw odwróconego halo jest charakterystycznym obrazem radiologicznym obserwowanym w tomografii komputerowej, definiującym zmianę w płucu, która cechuje się obecnością zagęszczonego pierścienia całkowitego zaciemnienia otaczającego centralny obszar zaciemnienia typu matowego szkła [11].

Kolejnym co do częstości typem uszkodzenia płuc jest rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych, które na obrazach RTG i TK klatki piersiowej prezentuje się jako utrata objętości z przewagą zagęszczenia płatów dolnych płuc i obraz mleczonej szyby. Obrazy radiologiczne organizującego się zapalenia płuc oraz rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych mogą się wzajemnie nakładać i w obu przypadkach można stwierdzić pogrubienie przegród międzyzrazikowych oraz objaw kostki brukowej [9]. Diagnostyka obrazowa jest kluczowym elementem wczesnego rozpoznania EVALI oraz wdrożenia leczenia.

Udział octanu witaminy E w patofizjologii EVALI

Octan witaminy E to syntetyczny ester tokoferolu i kwasu octowego dodawany jako substancja zagęszczająca w liquidach do e-papierosów [12, 13]. Jest powszechnym i dobrze przebadanym składnikiem kosmetyków oraz suplementów diety. Po podaniu doustnym i miejscowym na skórę wykazuje działanie przeciwutleniające w organizmie [13]. Wciąż jednak brakuje informacji o bezpieczeństwie stosowania tej substancji poprzez inhalację za pośrednictwem e-papierosów, a badania wskazują na istotną rolę octanu witaminy E w patofizjologii zespołu EVALI.

Blount i wsp. pobrali do badania popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. *bronchoalveolar lavage*, BALF) pacjentów hospitalizowanych z powodu zespołu EVALI oraz grupy kontrolnej zdrowych osób. Octan witaminy E wykryto w 94% próbek pobranych osobom z EVALI, przy czym żadna próbka osób z grupy kontrolnej nie zawierała tej substancji [12]. W badaniu u pacjentów z EVALI opisano podwyższone stężenie octanu tokoferolu w BALF, którego mediana wynosiła 21,9 ng/mL [14]. Duffy i wsp. ukazali, że octan tokoferolu był obecny w 60,5% próbek z e-papierosów używanych przez pacjentów z EVALI [4].

Mechanizm, w którym octan witaminy E powoduje EVALI, jest wciąż nieznanym i pozostaje obiektem badań. Szkodliwość tego związku może wynikać z faktu, że w trakcie

podgrzewania traci stabilność chemiczną i ulega rozkładowi do toksycznych substancji, takich jak formaldehyd, aldehyd octowy, akroleina oraz keteny [15, 16]. Keteny to nienasycone ketony prowadzące do cytotoksycznego uszkodzenia pęcherzyków płucnych oraz otaczających je kapilarów płucnych. Keteny są rozpatrywane jako czynnik mogący wywoływać chemiczne zapalenie płuc w przebiegu EVALI [16]. Badania na modelu zwierzęcym ukazują możliwy patomechanizm działania octanu witaminy E powodujący uszkodzenie płuc. U myszy poddanych ekspozycji na aerozole zawierające octan tokoferolu zaobserwowano obecność makrofagów obciążonych lipidami w płucach, co towarzyszyło objawom uszkodzenia płuc [5]. Makrofagi obciążone lipidami, które wskazują na uszkodzenie surfaktantu płucnego, wykryto również w BALF pacjentów z EVALI [5, 17, 18]. Opisuje się także szkodliwe działania octanu witaminy E na surfaktant płucny i pneumocyty typu II [19]. Jako substancja powierzchniowo czynna octan tokoferolu zwiększa napięcie powierzchniowe w pęcherzykach płucnych, co zaburza dynamikę procesów kompresji i rozprężania pęcherzyków płucnych w cyklu oddechowym. Prowadzi to do hipoksji i w konsekwencji do ostrej niewydolności oddechowej [20].

Van Bavel i wsp. przeprowadzili badania określające wpływ liquidów do e-papierosów na funkcjonowanie surfaktantu płucnego z wykorzystaniem modelu surfaktantu bydłęcego. Wyniki ukazują, że octan witaminy E miał największy spośród dodatków do liquidów wpływ na zaburzenie tworzenia dwuwarstwy lipidowej w surfaktancie, co jest powiązane z zaburzeniem procesów wentylacji pęcherzykowej [21]. W badaniu *in vitro* wykorzystano ludzkie komórki progenitorowe dróg oddechowych, które eksponowano na aerozol z e-papierosów zawierający octan tokoferolu. Narażenie błony śluzowej dróg oddechowych z hodowli *in vitro* na octan witaminy E powodowało pojawienie się na jej powierzchni kropli lipidów, a w preparacie tkankowym obserwowano zwiększenie liczby i rozszerzenie komórek kubkowych w odpowiedzi na ich obecność. Komórki kubkowe syntetyzują i wydzielają śluz w odpowiedzi na kontakt z zanieczyszczeniami przenikającymi do dróg oddechowych, jednak usunięcie nierozpuszczalnego octanu tokoferolu może być utrudnione, co prowadzi do akumulacji tej substancji w organizmie. Poddane badaniu komórki wykazywały zwiększoną syntezę czynników zapalnych, takich jak interleukina-6 (IL-6), ligand chemokiny 15 (CCL15), rozpuszczalny receptor interleukiny-6 (IL-6sR) oraz ligand chemokiny 2 (CCL2) [22]. Octan witaminy E jest potencjalnie szkodliwym składnikiem liquidów do e-papierosów. Kolejne badania ukazują mechanizmy, w których może prowadzić do uszkodzenia układu oddechowego i rozwinięcia zespołu EVALI.

Farmakoterapia

Leczenie ambulatoryjne zaleca się osobom bez chorób współistniejących, bez zaburzeń oddychania z saturacją powyżej 95%, z dostępem do opieki medycznej oraz zapewnioną kontrolą lekarską w ciągu 24–48 godzin. W przypadku pogorszenia się stanu zdrowia i nasilenia objawów wskazane jest natychmiastowe zgłoszenie się do lekarza. Leczenie szpitalne powinno obejmować pacjentów z podejrzeniem EVALI, zwłaszcza w przypadku wy-

stępowania współistniejących chorób, takich jak POChP czy astma, które mogą przyczyniać się do zmniejszenia rezerwy oddechowej i obniżenia wysycenia krwi tlenem, prowadząc do zaburzeń oddychania [23].

Według aktualnych standardów przyjmuje się, że w leczeniu EVALI pomocne mogą być glikokortykosteroidy. Na podstawie badania przeprowadzonego u pacjentów z Illinois i Wisconsin stwierdzono poprawę funkcji układu oddechowego u 65% badanych po podaniu glikokortykosteroidów. Zaobserwowano również poprawę u pacjentów z egzogennym lipoidowym zapaleniem płuc (ang. *exogenous lipoid pneumonia*, ELP) po sterydoterapii, co może świadczyć o zapalnym podłożu obu tych jednostek chorobowych [24]. Istotne jest wykluczenie infekcyjnego podłoża uszkodzenia płuc, gdyż w takim przypadku stosowanie sterydów może nasilać przebieg choroby [25].

W 2019 roku Uniwersytet Medyczny w Rochester (USA), we współpracy z Departamentem Zdrowia stanu Nowy Jork, opublikował raport, na podstawie którego przygotowano algorytm umożliwiający szybką identyfikację pacjentów z podejrzeniem EVALI. Algorytm opiera się na danych klinicznych, takich jak duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, *tachypnoe* i gorączka, wynikach obrazowania klatki piersiowej wskazujących na obustronne zacienienie przestrzeni powietrznej oraz na informacji o używaniu e-papierosów lub urządzeń do wapowania w ciągu 30 dni przed przyjęciem do szpitala.

Według raportu przyjęto 12 pacjentów z podejrzeniem EVALI w okresie od 01.06.2019 do 15.09.2019 roku. Początkowo 11 pacjentom podano antybiotykoterapię empiryczną w celu leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc. Ośmiu z 12 pacjentów przyjęto na oddział intensywnej terapii ze względu na konieczność zaawansowanego wspomaganie oddychania. U 67% osób zastosowano kortykosteroidy – 40 mg metyloprednizolonu dożylnie co 6–12 godzin, a dawkę stopniowo zmniejszono. Całkowity czas trwania leczenia wynosił około trzy tygodnie. Jednak część pacjentów otrzymywała prednizon przez pięć dni i również u nich objawy ustąpiły, co może wskazywać, że sukces terapeutyczny osiąga się w czasie krótszym niż trzy tygodnie [26]. Podstawą leczenia jest jednak przede wszystkim zaprzestanie używania e-papierosów.

Podsumowanie

Z roku na rok obserwuje się wzrost sprzedaży e-papierosów, a tym samym używania ich. Łatwa dostępność oraz panująca moda przyczyniają się do częstszego sięgania po tę formę produktów nikotynowych szczególnie wśród młodych ludzi. Innym powodem rosnącej popularności e-papierosów wśród młodzieży wydaje się być ciekawość nowych smaków. Mimo szeroko dostępnej diagnostyki rozpoznanie EVALI wciąż sprawia wiele trudności. Wynika to z występowania niecharakterystycznych objawów. Jednym z najważniejszych czynników, mających decydujący wpływ na rozpoznanie, jest wywiad lekarski, a mianowicie informacja o używaniu e-papierosów w ostatnim czasie. Dotychczas nie ustalono bezpośredniej przyczyny uszkodzenia płuc, jednak wszyscy pacjenci potwierdzają stosowanie e-papierosów lub produktów do waporyzacji. Za główny czynnik odpowiedzialny za rozwój EVALI

uważa się octan witaminy E, który po podgrzaniu rozkłada się do szkodliwych związków wywołujących chemiczne zapalenie płuc. W terapii, oprócz leczenia objawowego, stosuje się głównie glikokortykosteroidy systemowe. Skuteczność terapii ocenia się po około 3 tygodniach.

Piśmiennictwo

1. Jonas A. Impact of vaping on respiratory health. *BMJ*, 2022; 378: e065997. doi: 10.1136/bmj-2021-065997
2. Rebuli ME, Rose JJ, Noël A, et al. The e-cigarette or vaping product use-associated lung injury epidemic: pathogenesis, management, and future directions: an official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*, 2023; 20: 1–17. doi: 10.1513/AnnalsATS.202209-796ST
3. Graczyk M, Pawlak Ł, Lewandowska A. Use of hemp extracts rich in THC and CBD in the chronic pain management. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine*. 2024; 16: 15–22. doi: 10.5114/pm.2024.138630
4. Duffy B, Li L, Lu S, et al. Analysis of cannabinoid-containing fluids in illicit vaping cartridges recovered from pulmonary injury patients: identification of vitamin E acetate as a major diluent. *Toxics*, 2020; 8: 8. doi: 10.3390/toxics8010008
5. Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, et al. An animal model of inhaled vitamin e acetate and EVALI-like lung injury. *N Engl J Med*, 2020; 382: 1175–1177. doi: 10.1056/NEJMc2000231
6. Bhavé SY, Chadi N. E-cigarettes and vaping: a global risk for adolescents. *Indian Pediatr*, 2021; 58: 315–319
7. Maessen GC, Wijnhoven AM, Neijzen RL, et al. Nicotine intoxication by e-cigarette liquids: a study of case reports and pathophysiology. *Clin Toxicol (Phila)*, 2020; 58: 1–8. doi: 10.1080/15563650.2019.1636994
8. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the pulmonary toxicity of electronic cigarettes: a review. *J Gen Intern Med*, 2020; 35: 2130–2135. doi: 10.1007/s11606-020-05813-29
9. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, et al. Radiologic, pathologic, clinical, and physiologic findings of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI): evolving knowledge and remaining questions. *Radiology*, 2020; 294: 491–505. doi: 10.1148/radiol.2020192585
10. Henry TS, Kligerman SJ, Raptis CA, et al. Imaging findings of vaping-associated lung injury. *AJR Am J Roentgenol*, 2020; 214: 498–505. doi: 10.2214/AJR.19.22251
11. Zeng Y, Zhai XL, Wang YXJ, et al. Illustration of a number of atypical computed tomography manifestations of active pulmonary tuberculosis. *Quant Imaging Med Surg*, 2021; 11: 1651–1667. doi: 10.21037/qims-20-1323
12. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al.; Lung Injury Response Laboratory Working Group. Vitamin E Acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med*, 2020; 382: 697–705. doi: 10.1056/NEJMoa1916433
13. Cuerq C, Bordat C, Halimi C, et al. Comparison of α -tocopherol, α -tocopherol acetate, and α -tocopheryl polyethylene glycol succinate 1000 absorption by caco-2 tc7 intestinal cells. *Nutrients*, 2020; 13: 129. doi: 10.3390/nu13010129
14. Callahan SJ, Beck E, Warren K, et al. Vitamin E acetate continues to drive cases of EVALI. *Chest*, 2023; 164: A6375–A6376. doi: 10.1016/j.chest.2023.07.4108
15. Jaegers NR, Hu W, Weber TJ, Hu JZ. Low-temperature (<200°C) degradation of electronic nicotine delivery system liquids generates toxic aldehydes. *Sci Rep*, 2021; 11: 7800. doi: 10.1038/s41598-021-87044-x

16. Wu D, O'Shea DF. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020; 117: 6349–6355. doi: 10.1073/pnas.1920925117
17. Maddock SD, Cirulis MM, Callahan SJ, et al. Pulmonary lipid-laden macrophages and vaping. *N Engl J Med*, 2019; 381: 1488–1489. doi: 10.1056/NEJMc1912038
18. Christiani DC. Vaping-induced acute lung injury. *N Engl J Med*, 2020; 382: 960–962. doi: 10.1056/NEJMe1912032
19. Casamento Tumeo C, Schiavino A, Paglietti MG, et al. E-cigarette or Vaping product use Associated Lung Injury (EVALI) in a 15-year-old female patient – case report. *Ital JPediatr*, 2022; 48: 119. doi: 10.1186/s13052-022-01314-6
20. Lee H. Vitamin E acetate as linactant in the pathophysiology of EVALI. *Med Hypotheses*, 2020; 144: 110182. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110182
21. Van Bavel N, Lai P, Amrein M, Prenner EJ. Pulmonary surfactant function and molecular architecture is disrupted in the presence of vaping additives. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2023; 222: 113132. doi: 10.1016/j.colsurfb.2023.113132
22. Manna VJ, Dwyer S, Pizutelli V et al. Utilizing primary human airway mucociliary tissue cultures to model ramifications of chronic e-cigarette usage. *Toxicol in Vitro*, 2024; 94: 105725. doi: 10.1016/j.tiv.2023.105725
23. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Final Report. *N Engl J Med*, 2020; 382: 903–916. doi: 10.1056/NEJMoa1911614
24. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH, et al. Lung Injury Response Clinical Working Group; Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Group. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury – United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019; 68: 919–927. doi: 10.15585/mmwr.mm6841e3
25. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019; 200: e45–e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST
26. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med*, 2019; 7: 1017–1026. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30415-1



WEILL-MARCHESANI SYNDROME: A COMPREHENSIVE REVIEW OF PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, AND MANAGEMENT

Zespół Weilla-Marchesaniego: kompleksowy przegląd
patogenezy, cech klinicznych i postępowania



Agnieszka Protasiuk¹, Agata Żak-Gontarz², Rafał Sierzpowski², Patrycja Tymoszek², Bartosz Kasperek²,
Katarzyna Augustowska², Kamila Budzyńska³, Klaudia Klimczak³, Laura Loryś⁴

1. Department of General and Vascular Surgery, St. John Paul II Mazovian Provincial Hospital Ltd. in Siedlce, Poland
2. Department of Pediatric Infectious Diseases, Stefan Cardinal Wyszyński Regional Specialist Hospital in Lublin, Poland
3. Department of Gastroenterology and Hepatology with the Subunit of Internal Medicine, Fryderyk Chopin University Clinical Hospital in Rzeszów, Poland
4. Primary Healthcare Outpatient Clinic, 1st Military Clinical Hospital with Polyclinic, Independent Public Healthcare Institution in Lublin, Poland

Agnieszka Protasiuk – 0009-0000-3085-9797
 Agata Żak-Gontarz – 0009-0003-6533-9048
 Rafał Sierzpowski – 0009-0001-0914-1139
 Patrycja Tymoszek – 0009-0004-8459-4199
 Bartosz Kasperek – 0009-0003-6210-2782
 Katarzyna Augustowska – 0000-0002-7530-328X
 Kamila Budzyńska – 0009-0002-4377-7189
 Klaudia Klimczak – 0009-0000-6331-6043
 Laura Loryś – 0009-0002-4245-4898

Abstract

Weill-Marchesani syndrome is a rare genetic connective tissue disorder, with an estimated prevalence of approximately 1 in 100,000 individuals. It is characterized by a pleiotropic set of manifestations, including short stature, brachydactyly, joint stiffness, ocular abnormalities, and cardiovascular complications. The syndrome follows either an autosomal recessive or autosomal dominant inheritance pattern, with pathogenic variants identified in the FBN1, ADAMTS10, ADAMTS17, and LTBP2 genes. This review examines the current understanding of Weill-Marchesani syndrome pathogenesis, clinical presentation, diagnostic approaches, and treatment strategies. Diagnosis relies on a combination of genetic testing and clinical evaluation. The autosomal dominant form, primarily associated with FBN1 mutations, is typically characterized by lens ectopia and joint stiffness. In contrast, the autosomal recessive form, resulting from mutations in ADAMTS10, ADAMTS17, or LTBP2, is predominantly linked to microspherophakia and cardiovascular abnormalities. Ophthalmological manifestations, including severe myopia and an increased risk of angle-closure glaucoma, are crucial for diagnosis. Management requires a multidisciplinary approach, incorporating ophthalmological interventions such as iridotomy or lensectomy, cardiological monitoring, and orthopedic care. This review synthesizes findings from literature published between 2015 and early 2025, highlighting the ongoing challenges in establishing definitive diagnostic criteria. The analysis underscores the need for further research into the molecular mechanisms underlying Weill-Marchesani syndrome and the development of targeted therapeutic strategies.

Streszczenie

Zespół Weilla-Marchesaniego to rzadka genetyczna choroba tkanki łącznej, występująca z częstością 1:100 000 osób. Charakteryzuje się plejotropowym spektrum objawów, obejmujących niskorosłość, brachydaktylię, sztywność stawów, wady wzroku oraz powikłania sercowo-naczyniowe. Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie lub dominująco, z różnymi mutacjami w genach FBN1, ADAMTS10, ADAMTS17 i LTBP2. W pracy omówiono patogenezę, obraz kliniczny, diagnostykę oraz leczenie zespołu Weilla-Marchesaniego. Diagnostyka opiera się na badaniach genetycznych oraz ocenie klinicznej. Wariant autosomalny dominujący związany jest głównie z mutacjami w FBN1 i objawia się ektopią soczewki oraz sztywnością stawów. Wariant recesywny wynika z mutacji w ADAMTS10, ADAMTS17 lub LTBP2 i wiąże się z mikrosferofakcją oraz nieprawidłowościami kardiologicznymi. Objawy okulistyczne są kluczowe dla rozpoznania i obejmują m.in. wysoką krótkowzroczność oraz ryzyko jaskry zamkniętego kąta. Leczenie wymaga interdyscyplinarnego podejścia – okulistycznego (np. irydotomia, lensektomia), kardiologicznego i ortopedycznego. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat zespołu Weilla-Marchesaniego na podstawie przeglądu literatury z lat 2015–2025. Wyniki wskazują na brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych oraz konieczność dalszych badań nad patogenezą i terapią tej choroby.

Keywords: Weil-Marchesani syndrome; FBN1 mutation; fibrillins; Marfan syndrome

Słowa kluczowe: zespół Weilla-Marchesaniego; mutacja FBN1; fibryliny; zespół Marfana

DOI 10.53301/lw/204988

Received: 02.04.2025

Accepted: 12.05.2025

Corresponding author:

Agnieszka Protasiuk
Department of General and Vascular Surgery,
St. John Paul II Mazovian Provincial Hospital Ltd.
in Siedlce
e-mail: agnieszkaprot05@gmail.com

Introduction

Weill-Marchesani syndrome (WMS, spherophakia-brachymorphia syndrome) is a rare genetic connective tissue disorder, with an estimated prevalence of approximately 1 in 100,000 individuals. It is characterized by short stature, brachydactyly, joint stiffness, cardiovascular complications, and ocular abnormalities, including microspherophakia, lens ectopia, severe myopia, and secondary glaucoma [1]. First described in the early 20th century by Weill and later by Marchesani [2], the syndrome follows both autosomal recessive (more common) and autosomal dominant inheritance patterns. The autosomal recessive form is primarily associated with microspherophakia and cardiovascular abnormalities, whereas the autosomal dominant variant is predominantly linked to lens ectopia and joint stiffness [1].

This study aims to review current knowledge and recent discoveries regarding Weill-Marchesani syndrome, with a focus on its pathogenesis, clinical presentation, diagnostic approaches, and treatment strategies.

Materials and methods: A systematic literature review was conducted using PubMed, analyzing case reports and studies published between 2015 and early 2025.

Etiology

The genetic basis of Weill-Marchesani syndrome is attributed to pathogenic variants in the *FBN1*, *ADAMTS10*, *ADAMTS17*, and *LTBP2* genes. There are two primary modes of inheritance: autosomal dominant, associated with pathogenic variants in *FBN1*, and autosomal recessive, linked to mutations in *ADAMTS10*, *ADAMTS17*, and *LTBP2*. Regardless of the inheritance pattern, these mutations exhibit complete penetrance (100%). However, the severity of clinical manifestations varies significantly, even among individuals carrying the same mutated gene, including members of the same family [3]. In cases of autosomal dominant inheritance, at least one parent is typically affected, although the mutation may also arise de novo. The exact proportion of individuals who inherit the disorder from an affected parent versus those in whom it results from a de novo mutation remains unknown. However, the autosomal recessive form is more frequently inherited [1, 4]. In this inheritance pattern, both parents may be affected, one parent may have WMS while the other is a heterozygous carrier, or both parents may be heterozygous carriers of pathogenic variants in *ADAMTS10*, *ADAMTS17*, or *LTBP2*. It is important to note

that heterozygous individuals do not exhibit any clinical symptoms of the disease [1, 5, 6].

Genetics

The autosomal dominant form of WMS is caused by mutations in the *FBN1* gene, which encodes fibrillin-1 [7, 8]. Fibrillins are structural proteins that constitute microfibrils within the extracellular matrix of both elastic and non-elastic tissues [9]. Three types of fibrillins have been identified: fibrillin-1, encoded by the *FBN1* gene on human chromosome 15; fibrillin-2, encoded by the *FBN2* gene on chromosome 5; and fibrillin-3, encoded by the *FBN3* gene on chromosome 19 [10]. Microfibrils exhibit a distinctive morphology, characterized by alternating light and dark – or hollow – regions, giving them a railroad track-like appearance. They are found as large microfibril bundles, as single short microfibrils (often near basement membranes, such as in glomerular endothelial cells), and as a peripheral microfibrillar sheath surrounding elastin in elastic fibers. Microfibrils serve as scaffolds that adapt to the functions of specific tissues to maintain their integrity. For example, in the skin, elastic fiber microfibrils form a loose network of interconnected pathways. In the dermis, they run parallel to the epidermis, with branches extending perpendicularly upwards – from the deeper elastic fiber layers to the basement membrane at the dermo-epidermal junction, where microfibril bundles cross the lamina densa. In tendons and the perichondrium, elastic fibers align parallel to the longitudinal axis, whereas in muscular arteries, they encircle the vascular lumen [11]. Additionally, microfibrils regulate the bioavailability of potent growth factors from the TGF- β superfamily.

In contrast, the autosomal recessive form of WMS is associated with mutations in the *ADAMTS10*, *ADAMTS17*, or *LTBP2* genes. The ADAMTS (A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family consists of extracellular matrix metalloproteinases capable of degrading matrix proteins. ADAMTS proteins participate in various biological processes, including angiogenesis, coagulation, morphogenesis, and development, as well as pathological conditions such as cancer, arthritis, and extracellular matrix disorders. *ADAMTS10*, in particular, is crucial for microfibrillar fiber organization: it accelerates microfibril assembly in fibroblast cultures, facilitates cell-cell adhesion in epithelial tissues, binds heparan sulfate, and supports focal adhesion formation [12]. Dysfunction of fibrillin or ADAMTS family proteases in WMS results in connective tissue abnormalities, which clinically manifest as the characteristic syndrome [1].

Symptoms

Weill-Marchesani syndrome is characterized by a pleiotropic spectrum of clinical manifestations affecting multiple organ systems. According to the available literature, no clear genotype-phenotype correlation has been established. The disorder involves musculoskeletal, ocular, cardiovascular, and psychiatric abnormalities. Typical features include short stature (average height 142–169 cm in males and 130–157 cm in females), brachydactyly (short fingers), joint stiffness, and ocular anomalies [1]. Ophthalmologic complications often present in childhood, with key manifestations including microspherophakia, high myopia, and angle-closure glaucoma, which can lead to vision loss. Additional ocular findings may include lens dislocation, cataracts, and a recently described feature – corneal thickening. The spherical, subluxated lens appears as a “golden ring” under slit-lamp examination [4, 13–15]. Some patients with WMS also exhibit cardiovascular anomalies such as patent ductus arteriosus, pulmonary valve stenosis, aortic valve stenosis, and mitral valve regurgitation. Less common but clinically significant features include restricted mouth opening and difficulties with intubation, highlighting the need for thorough preoperative assessment. Intellectual disability has been reported in a subset of patients. Rare cases in the literature describe severe supravulvar pulmonary artery stenosis, mitral supravulvar stenosis, and subaortic stenosis. In mildly symptomatic individuals, Weill-Marchesani syndrome type 4 (WMS4) may be diagnosed. Awareness of these clinical features is crucial for pediatricians to ensure early referral for further evaluation and timely diagnosis. Interestingly, most pathogenic variants in *FBN1*, the gene encoding fibrillin-1, are associated with Marfan syndrome, which in many aspects presents as a phenotypic opposite of Weill-Marchesani syndrome [6]. Table 1 provides a comparative overview of the clinical features and genetic mutations observed in WMS and Marfan syndrome [1, 7, 16, 17].

Diagnosis

There are no official, widely accepted diagnostic criteria for WMS, unlike Marfan syndrome (e.g., Ghent criteria).

Diagnosis is primarily based on clinical evaluation, imaging studies, and genetic testing. WMS does not present a pathognomonic sign that allows for definitive diagnosis; genetic testing remains the only reliable method. In cases where the autosomal dominant form is suspected, serial testing of a single gene, including sequential analysis of *FBN1*, is performed. Genetic testing including *ADAMTS10*, *ADAMTS17*, *FBN1*, *LTBP2*, and other relevant genes helps identify the condition and exclude uncertain variants. Commonly used diagnostic methods include sequence analysis, deletion analysis, and duplication testing [1]. The primary symptoms of WMS that prompt patients to seek medical consultation, such as short stature, brachydactyly, and musculoskeletal abnormalities, are diagnosed using standard radiographic imaging. This allows for the identification of shortened long bones, delayed bone age, and widening of the proximal phalanges, as well as the assessment of skeletal dysplasia [1]. Ophthalmological examination is critical, as WMS affects the lens and supportive structures of the eye. Techniques such as biomicroscopy help detect lens ectopia, as well as changes in the cornea and anterior chamber. Tonometry is used to assess the risk of glaucoma, while gonioscopy aids in identifying anatomical abnormalities in the filtration angle. Ultrasound biomicroscopy is a valuable tool for detailed analysis of Zinn's ligaments and the degree of lens subluxation. Furthermore, due to the high prevalence of significant myopia in WMS patients, keratometry and skiascopy are also essential [18, 19]. In the evaluation of cardiovascular symptoms, electrocardiography may reveal a prolonged QT interval, while echocardiography helps identify valvular heart diseases [20]. For the differential diagnosis, other connective tissue disorders, such as Marfan syndrome, as well as acromelic dysplasias, which are a group of genetic bone dysplasias, should be considered. These dysplasias are characterized by abnormalities in bone development, especially in the distal parts of the body, including the hands, feet, and face, leading to characteristic deformities [1]. Among the conditions to be considered in the differential diagnosis of WMS are gelatinous-physical dysplasia (GD), acromicrodysplasia (AD), and Myhre syndrome [21, 22]. A comparison of common and distinguishing features is presented in Table 2.

Table 1. Comparison of clinical features between Marfan syndrome and Weill-Marchesani syndrome [1, 7, 16, 17].

Feature	Weill-Marchesani syndrome	Marfan syndrome
Genetic cause	Mutations in <i>FBN1</i> (less common than in Marfan syndrome), <i>ADAMTS10</i> , or <i>LTBP1</i>	<i>FBN1</i> gene mutation encoding fibrillin-1
Phenotypic features	Short stature, short fingers and toes (brachydactyly), joint stiffness	Tall stature, long and slender limbs (arachnodactyly), joint hypermobility
Height	Below average	Above average
Digits (fingers/toes)	Short and broad (brachydactyly)	Long and slender (arachnodactyly)
Joint involvement	Restricted mobility, joint stiffness	Increased joint flexibility (hypermobility)
Ocular manifestations	Downward lens dislocation, severe myopia, secondary glaucoma	Upward lens dislocation, myopia
Cardiovascular involvement	Less frequently associated with severe cardiac abnormalities	Aortic aneurysm, aortic dissection, mitral valve prolapse
Cognitive function	Typically normal, although learning difficulties may occur	Typically normal
Additional features	Small, spherical lenses, accommodation difficulties	Chest wall deformities (pectus excavatum or carinatum), skin laxity, striae distensae

Table 2. Comparative features of Weill-Marchesani syndrome (WMS), gelatinous-physical dysplasia (GD), acromicrodysplasia (AD), and Myhre syndrome

Common features of WMS, GD, AD	Short stature, short hands and feet, joint restrictions, thickened skin, mild facial anomalies, and specific radiological findings including delayed bone age, shortened long bones, oval-shaped vertebral bodies
Characteristic features of WMS	Lenticular myopia, lens ectopia, glaucoma, spherophakia
Characteristic features of GD	Valvular heart abnormalities, progressive hepatomegaly, tracheal stenosis
Characteristic features of AD	Progressive hepatomegaly and tracheal stenosis
Common features of WMS and Myhre syndrome	Intrauterine growth restriction (IUGR), short stature, brachydactyly, joint stiffness, thickened skin, heart disease
Characteristic features of Myhre syndrome	Hearing loss, characteristic facial features, varying degrees of cognitive dysfunction, absence of lens abnormalities

Treatment

Following the diagnosis of WMS, it is essential to conduct comprehensive and interdisciplinary evaluations to assess potential manifestations of the disease. Such an approach allows monitoring of disease progression, detection of complications, and initiation of appropriate treatment. Ophthalmic management in WMS is complex and requires an individualized approach, taking into account the unique characteristics of each case. In the early stages of WMS, glaucoma prophylaxis is crucial. Peripheral iridotomy is recommended as a preventive measure to avert closure of the drainage angle. However, closed-angle glaucoma represents a severe complication of WMS, and is often resistant to standard treatments. Available studies indicate that although laser iridotomy is commonly used, it may prove ineffective in deepening the anterior chamber and opening the drainage angle in WMS patients. In such cases, more invasive interventions are necessary. For advanced, chronic closed-angle glaucoma, the following combined procedures may be effective:

- **Lensectomy:** Removal of the lens, which often exhibits abnormal structure and positioning in WMS, contributing to closure of the drainage angle.
- **Anterior vitrectomy:** Removal of the vitreous body from the anterior chamber to improve aqueous humor flow.
- **Combination of vitrectomy and lensectomy:** A combined approach to address the underlying issues.
- **Intraocular lens (IOL) implantation:** Implantation of an artificial intraocular lens following lensectomy.
- **Molteno tube shunt implantation:** Use of a drainage system to reduce intraocular pressure.
- **ExPress shunt implantation:** Another method to reduce intraocular pressure.

In addition to essential ophthalmologic care, patients with WMS require the involvement of specialists from various medical fields. Given the broad range of symptoms and complications associated with this syndrome, the multidisciplinary management team should include a pediatrician, cardiologist, endocrinologist, orthopedist, and physiotherapist [1, 15, 23–26].

References

1. Marzin P, Cormier-Daire V, Tsilou E. Weill-Marchesani Syndrome. 2007 Nov 1 [Updated 2020 Dec 10]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1114/>
2. Levitas A, Aspit L, Lowenthal N, et al. A Novel Mutation in the ADAMTS10 associated with Weil-Marchesani syndrome with a unique presentation of developed membranes causing severe stenosis of the supra-pulmonic, supramitral, and subaortic areas in the heart. *Int J Mol Sci*, 2023; 24: 8864. doi: 10.3390/ijms24108864
3. Dagoneau N, Benoist-Lassel C, Huber C, et al. ADAMTS10 mutations in autosomal recessive Weill-Marchesani syndrome. *Am J Hum Genet*, 2004; 75: 801–806. doi: 10.1086/425231
4. Guo H, Wu X, Cai K, Qiao Z. Weill-Marchesani syndrome with advanced glaucoma and corneal endothelial dysfunction: a case report and literature review. *BMC Ophthalmol*, 2015; 15: 3. doi: 10.1186/1471-2415-15-3
5. Morales J, Al-Sharif L, Khalil DS, et al. Homozygous mutations in ADAMTS10 and ADAMTS17 cause lenticular myopia, ectopia lentis, glaucoma, spherophakia, and short stature. *Am J Hum Genet*, 2009; 85: 558–68. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.011
6. Cain SA, McGovern A, Baldwin AK, et al. Fibrillin-1 mutations causing Weill-Marchesani syndrome and acromicric and geleophysic dysplasias disrupt heparan sulfate interactions. *PLoS One*, 2012; 7: e48634. doi: 10.1371/journal.pone.0048634
7. Al Motawa MNA, Al Shehri MSS, Al Buali MJ, Al Agnam AAM. Weill-Marchesani syndrome, a rare presentation of severe short stature with review of the literature. *Am J Case Rep*, 2021; 22: e930824. doi: 10.12659/AJCR.930824
8. Guo D, Liu L, Yang F, et al. Characteristics and genotype-phenotype correlations in ADAMTS17 mutation-related Weill-Marchesani syndrome. *Exp Eye Res*, 2023; 234: 109606. doi: 10.1016/j.exer.2023.109606
9. Kumra H, Reinhardt DP. Fibrillins. *Methods Cell Biol*, 2018; 143: 223–246. doi: 10.1016/bs.mcb.2017.08.013
10. Summers KM. Genetic models of fibrillinopathies. *Genetics*, 2024; 226: iyad189. doi: 10.1093/genetics/iyad189

11. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*, 2016; 591: 279–291. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.033
12. Mularczyk EJ, Singh M, Godwin ARF, et al. ADAMTS10-mediated tissue disruption in Weill-Marchesani syndrome. *Hum Mol Genet*, 2018; 27: 3675–3687. doi: 10.1093/hmg/ddy276
13. Nayak B, Sinha G, Patil B, Khokhar S. Golden ring in the eyes: Weill-Marchesani syndrome. *BMJ Case Rep*, 2015; 2015: bcr2015210547. doi: 10.1136/bcr-2015-210547
14. Miao N, Zhang Y, Liao JY, et al. Novel homozygous ADAMTS17 missense variant in Weill-Marchesani syndrome. *Int J Ophthalmol*, 2023; 16: 694–699. doi: 10.18240/ijo.2023.05.04
15. Coviltir V, Burcel MG, Marinescu MC, et al. Secondary angle closure glaucoma in Weill-Marchesani Syndrome. *Diagnostics (Basel)*, 2024; 14: 2303. doi: 10.3390/diagnostics14202303
16. Yang GY, Huang X, Chen BJ, Xu ZP. Weill-Marchesani-like syndrome caused by an FBN1 mutation with low-penetrance. *Chin Med J (Engl)*, 2021; 134: 1359–1361. doi: 10.1097/CM9.0000000000001406
17. Yu X, Kline B, Han Y, et al. Weill-Marchesani syndrome 4 caused by compound heterozygosity of a maternal submicroscopic deletion and a paternal nonsense variant in the ADAMTS17 gene: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022; 26: 101541. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101541
18. Chen J, Wan J, Jin J, et al. Autosomal Dominant Weill-Marchesani-Like Syndrome in a Chinese Family due to Novel Haplotypic Mutations in LTBP2. *Ophthalmic Res*, 2024; 67: 340–347. doi: 10.1159/000538844
19. Yang Y, Zhou YL, Yao TT, et al. Novel p.G1344E mutation in FBN1 is associated with ectopia lentis. *Br J Ophthalmol*, 2021; 105: 341–347. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315265
20. Karoulias SZ, Taye N, Stanley S, Hubmacher D. The ADAMTS/Fibrillin Connection: Insights into the Biological Functions of ADAMTS10 and ADAMTS17 and Their Respective Sister Proteases. *Biomolecules*, 2020; 10: 596. doi: 10.3390/biom10040596
21. Tao Y, Wei Q, Chen X, Nong GM. Geleophysic dysplasia caused by a mutation in FBN1: A case report. *World J Clin Cases*, 2021; 9: 7175–7180. doi: 10.12998/wjcc.v9.i24.7175
22. Wang Y, Zhang H, Ye J, et al. Three novel mutations of the FBN1 gene in Chinese children with acromelic dysplasia. *J Hum Genet*, 2014; 59: 563–567. doi: 10.1038/jhg.2014.73
23. Harasymowycz P, Wilson R. Surgical treatment of advanced chronic angle closure glaucoma in Weill-Marchesani syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2004; 41: 295–299. doi: 10.3928/01913913-20040901-08
24. Ritch R, Solomon LD. Argon laser peripheral iridoplasty for angle-closure glaucoma in sibilings with Weill-Marchesani syndrome. *J Glaucoma*, 1992; 1: 243–247. doi: 10.1097/00061198-199201040-00006
25. Maquet Dusart JA, Dios Castro E. Síndrome de Weill-Marchesani. Atalamia tardía tras cirugía antiglaucomatosa [Weill-Marchesani syndrome. Late athalamia following antiglaucomatous surgery]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2002; 77: 385–387. Spanish
26. Kalamkar C, Radke NV, Mukherjee A, Radke SN. Fibrin glue-assisted intraocular lens fixation in Weill-Marchesani syndrome. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2019; 26: 33–36. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_162_16



GLIKOKORTYKOSTEROIDY W LECZENIU CHOROÓB REUMATYCZNYCH. CZĘŚĆ I

Glucocorticoids in rheumatic diseases.

Part I



Natalia Kostecka, Marta Jaworska, Katarzyna Rendaszka, Rafał Bilski, Robert Kruszewski, Witold Tłustochowicz

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Polska

Natalia Kostecka – 0009-0009-6090-7484
 Marta Jaworska – 0000-0003-4131-2281
 Katarzyna Rendaszka – 0009-0003-0807-897X
 Rafał Bilski – 0009-0004-1580-3807
 Robert Kruszewski – 0000-0003-4214-2982
 Witold Tłustochowicz – 0000-0002-7750-2901

Streszczenie

Odkrycie glikokortykosteroidów stanowiło przełomowy moment w historii medycyny, zwłaszcza w leczeniu chorób reumatycznych. Substancje te, o silnym działaniu hormonalnym, zrewolucjonizowały możliwości terapeutyczne, pozwalając na skuteczne leczenie schorzeń o ciężkim przebiegu, które wcześniej prowadziły do niepełnosprawności lub nawet śmierci pacjentów. Glikokortykosteroidy nadal pozostają niezastąpione w stanach nagłych. W pierwszej części pracy przedstawiono historię badań nad hormonami nadnerczy, biochemiczne oraz farmakologiczne aspekty ich działania, a także ogólne zasady leczenia glikokortykosteroidami w chorobach reumatycznych. Omówione zostały również szczegółowe rekomendacje ekspertów oraz uznanych organizacji reumatologicznych dotyczące stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu zapaleń stawów i chorób układowych tkanki łącznej. Opracowanie to ma na celu przedstawienie aktualnej i usystematyzowanej wiedzy na temat roli glikokortykosteroidów w terapii chorób reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem wykorzystania ich w codziennej praktyce klinicznej.

Abstract

The discovery of glucocorticoids represented a crucial moment in the history of medicine, particularly in the treatment of rheumatic diseases. These powerful hormonal substances revolutionized therapeutic approaches, enabling effective management of severe diseases that previously resulted in disability or even death. Glucocorticoids remain an essential part of emergency treatment. The first section of this work presents the history of research on adrenal hormones, biochemical and pharmacological aspects of their action, as well as the general principles of glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. The paper also discusses detailed expert recommendations and guidelines from recognized rheumatological organizations regarding the use of glucocorticoids in the treatment of arthritis and systemic connective tissue disorders. This review presents the current and systematic knowledge on the role of glucocorticoids in the therapy of rheumatic diseases, with particular emphasis on their use in daily clinical practice.

Słowa kluczowe: choroby reumatyczne; farmakoterapia; glikokortykosteroidy

Keywords: rheumatic diseases; pharmacotherapy; glucocorticoids

DOI 10.53301/lw/202780

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.01.2025

Zaakceptowano do druku: 10.03.2025

Autor do korespondencji:

Robert Kruszewski
 Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
 Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii,
 Warszawa
 e-mail: rkruszewski@wim.mil.pl

Wstęp

Pomimo dynamicznego rozwoju farmakologii na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat, niewiele grup leków znalazło tak szerokie zastosowanie w medycynie jak glikokortykosteroidy (GKS). Wynika to głównie z ich wielokierunkowego wpływu na procesy fizjologiczne

i patologiczne zachodzące w organizmie oraz z braku alternatywnych form terapii o podobnych właściwościach. Leki te są obecnie wykorzystywane we wszystkich dziedzinach medycyny klinicznej. Choć lata doświadczeń w stosowaniu GKS pozwoliły dobrze poznać ich charakterystykę farmakologiczną, nadal niezbędne są dalsze badania. Opracowanie optymalnych schematów terapii,

uwzględniających ryzyko działań niepożądanych, pozostaje dużym wyzwaniem.

Spośród wielu efektów działania GKS, hamowanie reakcji zapalnej i odpowiedzi immunologicznej okazało się niezwykle przydatne w leczeniu chorób o podłożu autoagresywnym. Z tego powodu leki te zajmują szczególne miejsce w reumatologii, stanowią często pierwszą linię leczenia ze względu na stosunkowo krótki czas ujawnienia się ich efektu terapeutycznego. Wchodzą tym samym w skład terapii indukujących remisję, a czasem również podtrzymujących ją. Są także niejednokrotnie wykorzystywane jako leczenie ratunkowe, w stanach zagrożenia życia.

Poniższe opracowanie stanowi podsumowanie i porównanie aktualnych zasad stosowania glikokortykosteroidów w terapii poszczególnych chorób reumatycznych w oparciu o najnowsze rekomendacje i dane badawcze.

Rys historyczny

W 1929 roku kierownik Oddziału Reumatologii Mayo Clinic, Philip Showalter Hench, zaobserwował, że u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) nasilenie objawów ulega zmniejszeniu w czasie żółtaczki lub ciąży. Jednak potencjalne przyczyny takiego stanu, jak hiperbilirubinemia czy zwiększone wydzielanie hormonów żeńskich, nie występują w ciąży i żółtaczkę jednocześnie. Wniósł zatem, iż czynnikiem wywołującym złagodzenie objawów jest endogenna, niezidentyfikowana „antyreumatyczna substancja X” [1]. Obserwowana czasowa remisja objawów RZS w okresie pooperacyjnym w połączeniu z wiedzą o reakcji nadnerczy na stres wywołany operacją, a także uczucie zmęczenia występujące w chorobie Addisona, podobne do obserwowanego w RZS, skierowały zainteresowanie Hencha na nadnercza jako możliwe źródło „substancji X”. W roku 1935 podjął współpracę z Edwardem Kendalllem, profesorem chemii fizjologicznej Mayo Clinic, który jako pierwszy wyizolował tyroksynę w formie krystalicznej, a następnie od 1930 roku rozpoczął badania nad nadnerczami. W tym samym czasie próby wyizolowania hormonów nadnerczy podejmował Tadeusz Reichstein, profesor chemii organicznej polskiego pochodzenia, prowadzący swoje badania w Szwajcarii. Do 1940 roku z nadnerczy wyizolowano 28 substancji, z których cztery wykazywały działanie na zwierzęta poddane testom. Jedną z nich był dehydrokortykosteron, nazwany przez Kendallla substancją E (kortyna), natomiast przez Reichsteina substancją Fa. Substancja E wydawała się wywierać efekt ratujący życie u zwierząt po adrenalektomii, dlatego Kendall i Hench stwierdzili, że może być poszukiwaną przez nich substancją X. Izolacja hormonów z nadnerczy była wówczas nieefektywna [2].

W czasie II wojny światowej pojawiły się doniesienia o wyizolowaniu hormonu nadnerczowego przez niemieckich naukowców. Substancja ta zwiększała tolerancję pilotów bojowych na niskie stężenie tlenu i znalazła zastosowanie w leczeniu wstrząsu pourazowego. W 1941 roku postęp działań wojennych skłonił National Research Council – rządową organizację USA – do sfinansowania trzech inicjatyw: opracowania leków antymalarycznych, produkcji penicyliny oraz – uznanej za priorytet – izolacji i syntezy kortyny.

W 1942 roku Lewis Sarett, pracujący dla Merck Pharmaceuticals, odbył staż naukowy w Mayo Clinic i nawiązał

bliską współpracę z Edwardem Kendalllem. Do grudnia 1944 roku Sarett opracował syntezę substancji E z żółci wołowej, a do listopada 1948 roku z pomocą Kendallla udoskonalił 37-etapowy proces syntezy hormonu, który mógł być już wykorzystany komercyjnie [3].

Pierwszą pacjentką, u której zastosowano substancję E, była 29-letnia kobieta chorująca przez cztery i pół roku na RZS o ciężkim przebiegu, niereagująca na dotychczas stosowane leczenie. Została przyjęta do Mayo Clinic 26 lipca 1948 roku z powodu uczucia sztywności, bólów i obrzęków wielostawowych. W badaniach obrazowych obserwowano zmiany destrukcyjne stawów oraz przyspieszony odczyn opadania krwinek czerwonych Westergrena do maksymalnie 109 mm/h. Doustne podanie laktofeniny nie doprowadziło do rozwoju żółtaczki ani poprawy klinicznej. W trakcie dalszej hospitalizacji dolegliwości narastały, utrudniając poruszanie, nawet wstawanie z łóżka. 21 września 1948 roku podano pierwszą iniekcję 100 mg substancji E domięśniowo. Początkowo nastąpiła stopniowa poprawa, trzeciego dnia sztywność poranna ustąpiła prawie całkowicie, co pozwoliło pacjentce chodzić. Po tygodniu stosowania substancji E, bóle i obrzęki stawów zmniejszyły się. Po ośmiu dniach dawkę zmniejszono do 50 mg/dobę przez cztery dni, następnie 25 mg/dobę przez 10 dni. Objawy jednak powróciły, a ponadto obserwowano ponowne przyspieszenie odczynu opadania krwinek czerwonych. Od jesieni 1948 roku podano substancję E czternastu pacjentom z ciężką lub umiarkowaną postacią choroby. Dwoje z nich otrzymywało także adrenokortykotropinę (ang. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH). Jako kontrolę stosowano wodny roztwór cholesterolu, który był podawany zamiast lub kilka dni przed wdrożeniem substancji E. Czas, kiedy zastępowano go substancją E, nie był znany pacjentom, a także badaczom. Podczas stosowania substancji czynnej, w porównaniu z roztworem kontrolnym, obserwowano u wszystkich chorych znaczącą poprawę w zakresie sztywności i bólu stawów, a także zwiększenie mobilności i zwolnienie sedymentacji krwinek czerwonych. U niektórych pacjentów obserwowano także pierwsze efekty uboczne zastosowanego leczenia. 1 czerwca 1949 roku opublikowano pracę Hencha i jego zespołu donoszącą o skuteczności leczenia RZS substancją E oraz hormonem adrenokortykotropowym [1].

W 1950 r. Edward Calvin Kendall, Tadeusz Reichstein i Philip Showalter Hench zostali laureatami Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za ich odkrycia w zakresie struktury i biologicznego efektu hormonów kory nadnerczy.

Endogenna synteza hormonów steroidowych

Nadnercza zbudowane są z rdzenia uwalniającego katecholaminy oraz kory, która pod względem histologicznym i endokrynnym dzieli się na trzy warstwy. Zewnętrzna warstwa kłębkowata wydziela aldosteron, środkowa, pasmowata – kortyzol, a wewnętrzna siatkowata – prekursor hormonów płciowych: dehydroepiandrosteron i jego pochodną siarczan dehydroepiandrosteronu. Każda z warstw stymulowana jest do sekrecji hormonów przez ACTH, której uwalnianie reguluje podwzgórzowy hormon kortykoliberyna (ang. *corticotropin-releasing hormone*, CRH). Warstwa zewnętrzna wydzielająca aldosteron, wpływający głównie na gospodarkę wodno-elektrolitową, poza stymulacją przez ACTH regulowana jest także zewnątrzkomórkowym stężeniem jonów potasu oraz przez angiotensynę II, dlatego przy

braku stymulacji przez ACTH warstwa ta nie ulega atrofii. Dwie wewnętrzne warstwy kory nadnerczy są bardziej zależne od stężenia ACTH. Zwiększone stężenie tego hormonu powoduje hipertrofię warstw i wzrost wydzielania GKS oraz prekursorów androgenów, z kolei zmniejszone stężenie prowadzi do ich hipotrofii.

Na poziomie komórkowym ACTH wiąże się z receptorem MC2R, aktywując szlak cykazy adenylnowej i pobudzając translację licznych enzymów niezbędnych do syntezy hormonów steroidowych w korze nadnerczy [4].

Oddziaływanie glikokortykosteroidów na organizm

W korze nadnerczy syntetyzowane są dwie klasy hormonów steroidowych: kortykosteroidy (glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy), zawierające w swojej strukturze 21 atomów węgla, oraz androgeny, mające 19 atomów węgla. Kortykosteroidy mają wpływ na gospodarkę węglowodanową i białkową organizmu oraz metabolizm lipidów. Biorą udział w regulacji działania układu odpornościowego, sercowo-naczyniowego, wydalniczego, nerwowego, układu ruchu, a także wydzielania wewnętrznego. Wspomagają organizm w sytuacjach stresu, takich jak uraz, infekcje, narażenie na skrajne temperatury otoczenia. Kortykosteroidy dzieli się ze względu na ich potencjał regulujący gospodarkę wodno-elektrolitową i węglowodanową odpowiednio na mineralokortykosteroidy i glikokortykosteroidy. Zazwyczaj siła oddziaływania na metabolizm glukozy koreluje z właściwościami przeciwzapalnymi, bez istotnego wpływu na retencję jonów sodowych. Jest to spowodowane stymulacją różnych punktów uchwytu i odmienną selektywnością liganda [4].

Glikokortykosteroidy przyłączają się do receptorów w poszczególnych tkankach, modyfikując ekspresję zależnych od nich genów, i w efekcie mają wpływ na powstawanie specyficznych białek. Reakcja genomowa nie jest natychmiastowa, ale ujawnia się po co najmniej 30 minutach, zwykle po kilku godzinach. Receptory glikokortykosteroidowe (ang. *glucocorticoid receptors*, GR) należą do rodziny jądrowych czynników transkrypcyjnych. Znajdują się w cytoplazmie w nieaktywnej formie, związane z innymi białkami. Wiązanie z kortykosteroidami powoduje aktywację receptora i translokację do jądra, gdzie oddziałuje on ze specyficznymi sekwencjami DNA, zwanymi elementami odpowiedzi glikokortykosteroidowej (ang. *glucocorticoid response elements*, GRE), które zapewniają specyficzność w zakresie indukcji transkrypcji genów. Geny mogą być w ten sposób aktywowane lub hamowane, w następstwie modyfikując produkcję białek. Największe znaczenie w przeciwdziałaniu reakcji zapalnej przez GKS ma indukcja produkcji lipokortyny 1, która hamuje fosfolipazę A2 i w ten sposób wpływa na kaskadę kwasu arachidonowego oraz zmniejsza syntezę mediatorów stanu zapalnego. Glikokortykosteroidy zmniejszają także syntezę licznych cytokin, takich jak TNF-alfa, interleukina 2 i 6 (IL-2, IL-6). Niektóre hamujące działania GKS, takie jak zmniejszenie ekspresji genów kodujących cytokiny, kolagenazy, metaloproteiny, powiązane z interakcjami białko-białko między receptorami glikokortykosteroidowymi a innymi czynnikami transkrypcyjnymi (np. NF- κ B i AP-1). Glikokortykosteroidy wpływają także na stabilność, translację i wydzielanie mRNA. Przykładowo wytwarzanie mRNA cyklooksygenazy 2, które jest pobudzane przez interleukinę 1 (IL-1), może być ograniczone przez GKS. Ponadto GKS

działają natychmiastowo poprzez nie do końca poznane mechanizmy niegenomowe, oddziałując na selektywne receptory błon komórkowych. Opisywano także możliwość działania GKS w mechanizmie fizykochemicznym, w którym miałyby one wpływać bezpośrednio na aktywność kanałów błonowych i w ten sposób zakłócać aktywację limfocytów indukowaną wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. Podsumowując, działanie genomowe rozwija się stopniowo przy niskich dawkach GKS, podczas gdy efekt niegenomowy pojawia się niemal natychmiast, ale wymaga zastosowania znacznie wyższych dawek [4, 5].

Cząsteczki stosowane w reumatologii

W celach terapeutycznych wykorzystuje się syntetyczne cząsteczki o wysokim potencjale przeciwzapalnym, a jednocześnie odpowiednio niskim lub zerowym potencjale mineralokortykoidowym. Potencjał przeciwzapalny różnych dawek preparatów jest przeliczany w miligramach dawki równoważnika prednizonu. Odniesienie do prednizonu zostało utrwalone z przyczyn historycznych, gdyż był pierwszym syntetycznym, farmakologicznie istotnym glikokortykosteroidem, który wprowadzono do medycyny klinicznej. Przedstawiony sposób przeliczania ma zastosowanie, jeśli dawki równoważne nie przekraczają 100 mg prednizonu, gdyż dominują wówczas efekty genomowe. Przy wyższych dawkach ujawniają się efekty niegenomowe, a względna siła działania różnych GKS w tym przypadku jest odmienna [6].

W celu uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego w zastrzeżeniach chorób reumatycznych często preferuje się dożylnie podawanie metyloprednizolonu przed prednizonem. Oba leki mają podobne działanie genomowe, jednak metyloprednizolon wykazuje ponad trzykrotnie silniejsze działanie niegenomowe [6]. Siła efektu terapeutycznego i ryzyko działań niepożądanych są wprost proporcjonalne do zastosowanej dawki GKS oraz czasu trwania farmakoterapii. Jest to związane z wysyceniem receptorów glikokortykosteroidowych, a także wzrostem oddziaływania niegenomowego przy wysokich dawkach. W 2002 roku zaproponowano podział dobowych dawek GKS na:

- niskie $\leq 7,5$ mg ekwiwalentu prednizonu,
- średnie $>7,5$ mg, ale ≤ 30 mg ekwiwalentu prednizonu,
- wysokie >30 mg, ale ≤ 100 mg ekwiwalentu prednizonu,
- bardzo wysokie >100 mg ekwiwalentu prednizonu.

Odmianą formą leczenia jest tak zwana „terapia pulsacyjna”. Wówczas podawane są dożylnie dawki ≥ 250 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę przez maksymalnie 5 dni [6].

Ogólne zasady leczenia glikokortykosteroidami w reumatologii

W 2007 roku European League Against Rheumatism (EULAR), przemianowana od 2021 roku na European Alliance of Associations for Rheumatology, przedstawiła rekomendacje dotyczące stosowania GKS w chorobach reumatycznych [7]. Dawka początkowa, tempo jej zmniejszania oraz konieczność długotrwałego stosowania zależą od charakteru choroby podstawowej, jej aktywności, czynników ryzyka oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pora podawania GKS może także wpływać na ich efektywność, ponieważ objawy (takie jak sztywność poranna w RZS) oraz stężenie cytokin prozapalnych wykazują rytm dobowy z największym nasileniem w godzinach porannych. Ze względu

du na właściwości farmakodynamiczne GKS należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a w przypadku remisji lub małej aktywności choroby podjąć próbę jej zmniejszenia lub całkowitego zakończenia terapii. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz uwzględnić choroby współistniejące, takie jak jaskra, cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze, a następnie wdrożyć odpowiednią profilaktykę i leczenie. Należy również omówić z chorym możliwość wystąpienia tych niekorzystnych zdarzeń oraz wyjaśnić korzyści płynące z terapii.

W trakcie leczenia wskazane jest regularne monitorowanie pacjenta, obejmujące pomiary masy ciała, ciśnienia tętniczego oraz odpowiednie badania laboratoryjne, a także zalecenie modyfikacji stylu życia celem uniknięcia niepożądanych zmian metabolicznych [7]. Aby zapobiec wtórnej osteoporozie zaleca się suplementację witaminy D i wapnia w przypadku, gdy pacjent jest leczony prednizonem w dawce 7,5 mg/dobę lub większej dłużej niż 3 miesiące. Wskazania do leczenia antyresorpcyjnego ustala się na podstawie czynników ryzyka, w tym pomiaru gęstości tkanki kostnej. W przypadku konieczności równoczesnego stosowania GKS i niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) należy wdrożyć inhibitor pompy protonowej (IPP), syntetyczny analog prostaglandyny E1 – mizoprostol lub wybrać NLPZ z grupy selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2, przy czym konwencjonalne NLPZ w połączeniu z IPP rzadziej powodują dyspepsję niż selektywne NLPZ w monoterapii [7].

Chorzy przyjmujący GKS dłużej niż miesiąc, którzy mają być poddani leczeniu chirurgicznemu, wymagają zastosowania odpowiedniej dawki okołoperacyjnej, aby zapobiec ujawnieniu się niedoczynności kory nadnerczy. W przypadku małego zabiegu zaleca się podanie 100 mg hydrokortyzonu przed jego rozpoczęciem, natomiast jeśli pacjent poddawany jest dużej operacji, także kontynuację suplementacji po niej – 4 podania co 8 godzin. Następnie rekomenduje się powolne zmniejszanie dawek w kolejnych dniach [7].

Terapia glikokortykosteroidami nie stwarza dodatkowego ryzyka dla ciężarnej i płodu, jednak może potęgować prawdopodobieństwo schorzeń indukowanych ciążą (takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, osteoporoza). Deksametazon może być stosowany, gdy konieczne jest uzyskanie efektu terapeutycznego GKS w tkankach płodu, gdyż nie jest dobrze rozkładany przez łożysko. W przypadku zaostrzeń chorób przewlekłych u kobiet w ciąży lekami z wyboru są prednizon, prednizolon lub metyloprednizolon, ponieważ po podaniu są dostępne dla płodu jedynie w około 10% dawki. Prednizon i metyloprednizolon należą do kategorii B wg Food and Drug Administration (FDA), gdyż nie ma danych na ich teratogenne działanie u ludzi. Ekspozycja płodów na GKS nie zwiększa ryzyka infekcji w okresie noworodkowym. Karmienie piersią nie jest przeciwwskazane w trakcie leczenia małymi dawkami, ale należy go unikać przez pierwsze 4 godziny po zażyciu leku. Podczas terapii GKS u dzieci powinno się zwrócić uwagę na zaburzenia wzrastania i w razie potrzeby zastosować suplementację hormonu wzrostu. W reumatologii, aby skrócić czas leczenia GKS i zmniejszyć ekspozycję pacjenta na działania niepożądane tych leków, powszechnie stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), takie jak metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna A [7, 8].

W przypadku aseptycznych zapaleń stawów można rozważyć zastosowanie dostawowych iniekcji GKS. Mechanizm ich lokalnego działania nie jest jasny. Jako możliwe przyczyny wymienia się zmniejszenie przepuszczalności naczyń okołostawowych oraz przepływu w naczyniach błony maziowej, zmniejszenie objętości płynu stawowego i błony maziowej, a także zwiększenie progu bólu oraz obniżenie temperatury stawu. Ponadto samo usunięcie nadmiaru płynu stawowego w trakcie zabiegu może działać terapeutycznie poprzez ewakuację leukocytów i kryształów, a także poprawę ruchomości stawu. Do wskazań należą zapalenie jedno- lub nielicznostawowe oraz przypadki, gdy leczenie ogólnoustrojowe jest nieskuteczne lub przeciwwskazane. Glikokortykosteroidy można także podawać do innych przestrzeni synowialnych, takich jak kaletki maziowe i pochwłki ścięgien [9].

Zapalenia stawów

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów GKS są wykorzystywane w celu szybkiego opanowania objawów, w okresie, w którym LMPCh dopiero rozwijają swoje działanie. Rekomendacje EULAR w zakresie leczenia RZS, przedstawione w 2022 r., dopuszczają krótkotrwałe podawanie GKS w momencie rozpoczęcia lub modyfikacji leczenia za pomocą LMPCh. Przy wdrażaniu GKS ważne jest jednoczesowe zaplanowanie jak najszybszej stopniowej redukcji dawki, aż do całkowitego odstawienia, optymalnie w ciągu 3 miesięcy. Konieczność utrzymania terapii GKS powyżej 4 miesięcy powinna być traktowana jako nieskuteczność LMPCh i prowadzić do modyfikacji leczenia [10].

American College of Rheumatology (ACR) sugeruje rozpoczęcie terapii RZS bez rutynowego podawania GKS, zarówno w długoterminowej (≥ 3 miesięcy), jak i krótkoterminowej (< 3 miesięcy) perspektywie u chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby, wcześniej nieleczonych. Dopuszcza się jednak podawanie GKS krótkotrwałe, jeżeli konieczne jest złagodzenie objawów przed wystąpieniem działania LMPCh. Kontynuacja terapii GKS możliwa jest jedynie w przypadku, gdy osiągnięto maksymalną dawkę lub zmieniono rodzaj LMPCh bez uzyskania zadowalających efektów [11].

Systematyczny przegląd literatury przeprowadzony przez Bergstrę i wsp., dotyczący dwuletniej obserwacji użycia wysokich dawek GKS w schematach z LMPCh we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów, wykazał, że poprawa kliniczna i wskaźniki progresji radiologicznej przy umiarkowanych dawkach – do 30 mg/dobę – są takie same jak przy zastosowaniu dawek 60 mg/dobę [12]. W badaniu *The Steroid Elimination In Rheumatoid Arthritis* (SEMIRA) obserwowano skutki odstawienia GKS u chorych na RZS [12]. U pacjentów ze stabilną, niską aktywnością choroby, przyjmujących tocilizumab (przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi IL-6, wykorzystywane w leczeniu zapaleń stawów oraz innych chorób reumatycznych), stwierdzono wzrost aktywności choroby w skali Disease Activity Score 28 (DAS28) i mniejsze prawdopodobieństwo utrzymania choroby w remisji po zmniejszeniu dawki prednizonu. Zwiększenia aktywności choroby nie stwierdzono u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie prednizonem w dawce 5 mg/dobę [12].

W łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) GKS mogą być stosowane jako początkowe leczenie wspomagające w postaci miejscowych iniekcji lub ogólnoustrojowo w najniższej skutecznej dawce [13]. Oprócz tego stosuje się je również w pierwszym rzucie ograniczonej postaci choroby (ang. *mono/oligoarthritis*) i w zapaleniu przyczepów ścięgniastych (ang. *enthesitis*). W postaci osiowej ŁZS nie należy stosować GKS ogólnoustrojowo. W przypadku ogólnoustrojowego podania GKS należy ocenić ryzyko zaostrzenia łuszczycy skóry [13]. W przebiegu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), poza szkieletem osiowym, zajęciu mogą ulec także stawy obwodowe, przyczepy ścięgien lub błona naczyniowa oka. Zaktualizowane w 2022 r. wspólne rekomendacje *The Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) i EULAR dopuszczają zastosowanie GKS miejscowo, w postaci iniekcji do objętych zapaleniem elementów układu mięśniowo-szkieletowego, pomimo braku jednoznacznych danych naukowych w tym zakresie [14]. Istnieją nieliczne badania potwierdzające korzystne efekty podania GKS do stawów krzyżowo-biodrowych, szczególnie pod kontrolą ultrasonografii, co pozwala na złagodzenie bólu przy niskim ryzyku działań niepożądanych [14]. Autorzy rekomendacji nie zalecają długotrwałej ogólnoustrojowej terapii GKS w postaci wyłącznie osiowej, wobec braku danych badawczych potwierdzających jej skuteczność. Natomiast pewne dane wskazują, iż krótkotrwałe ogólnoustrojowe leczenie GKS w dawkach 50–60 mg/dobę, redukowanych na przestrzeni 6 miesięcy, może wykazać umiarkowanie korzystny efekt [14].

Według rekomendacji ACR u pacjentów z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych dostawowe podanie GKS jest korzystniejsze niż monoterapia NLPZ. ACR nie zaleca stosowania GKS ogólnoustrojowo w ZZSK [15]. Również u pacjentów z opianą chorobą osiową, ale z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych, zaleca się miejscowe podawanie GKS. Należy jednak unikać iniekcji w okolice ścięgna piętowego, więzadła rzepkowego oraz ścięgna mięśnia czworogłowego uda, ponieważ struktury te są obarczone wyjątkowym ryzykiem zerwania, które może wystąpić jako powikłanie po zastosowaniu GKS [15].

Leki te stanowią również ważny element terapii zapalenia błony naczyniowej oka, często towarzyszącego ZZSK. W tych przypadkach miejscowe leczenie GKS włącza się w celu opanowania ostrego stanu zapalnego. Opóźnienie interwencji zwiększa ryzyko przewlekłego przebiegu choroby, opornego na leczenie GKS. Szybkie zastosowanie GKS zmniejsza również ryzyko powstania zrostów tylnych [15]. Przy nieobecnych czynnikach złego rokowania (wcześniejsze zaburzenia widzenia, hipotonia oka, jaskra, zaćma, obrzęk plamki, krętość ciała szklстого) w pierwszej fazie należy zastosować intensywne leczenie miejscowe, tj. krople 1% octanu prednizolonu podawane co 1–2 godziny. Jeżeli czynniki te są obecne, należy dodać leczenie systemowe w postaci prednizonu w dawce początkowej 1 mg/kg mc./dobę, redukowanej stopniowo, które nie powinno trwać dłużej niż 3 miesiące. Można również zastosować iniekcje okołogławkowe octanem metyloprednizolonu lub triamcynolonu. Jeżeli objawy nie ustępują po trzech miesiącach lub stan pacjenta pogarsza się, do miejscowego leczenia GKS należy dodać LMPCh [16].

Glikokortykosteroidy są stosowane w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz ich manifestacji pozajelitowych. W przypadku zapalenia pojedynczych stawów obwodowych preferowaną metodą są miejscowe iniekcje. Autorzy nielicznych dostępnych publikacji nie precyzują jednak wielkości dawek [17]. Terapia GKS nie jest skuteczna w łagodzeniu objawów osiowej postaci zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit [17].

W postaci nielicznostawowej reaktywnego zapalenia stawów należy rozważyć dostawowe iniekcje GKS [18]. W cięższych postaciach, z zajęciem wielu stawów, można wdrożyć krótkotrwałą terapię doustną prednizolem w dawkach 30–40 mg/dobę, ze stopniową redukcją [18]. Niektóre objawy towarzyszące artropatiom reaktywnym, takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, mogą wymagać zastosowania GKS miejscowo, w postaci kropli [18].

Zgodnie z rekomendacjami EULAR, w przypadku wczesnego niezróżnicowanego zapalenia stawów zaleca się wstrzyknięcia dostawowe GKS w celu opanowania miejscowego stanu zapalnego [19]. Ograniczone dane w piśmiennictwie nie pozwalają na precyzyjne określenie dawek i strategii leczenia ogólnoustrojowego. Pomimo tego sugeruje się, że leczenie ogólnoustrojowe jest bezpieczne przy zastosowaniu najniższej możliwej dawki terapeutycznej, przez jak najkrótszy czas (maksymalnie 6 miesięcy) oraz skuteczne w łagodzeniu objawów i ograniczeniu postępu choroby [19]. Podkreśla się również, że w leczeniu wczesnego niezróżnicowanego zapalenia stawów GKS powinny być zawsze stosowane równolegle z LMPCh, nigdy w monoterapii. Jest to szczególnie ważne, gdyż stosowanie wyłącznie GKS na wczesnych etapach niezróżnicowanej choroby może maskować jej aktywność i przyczynić się do postawienia błędnej diagnozy, nieadekwatnego planu leczenia lub trudniejszego prognozowania [19].

Rekomendacje ACR dotyczące leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) uzależniają formę terapii od dominujących objawów klinicznych. W zależności od nich wyróżnia się osiem postaci choroby [20–22]:

- zapalenie nielicznostawowe,
- zapalenie wielostawowe,
- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych,
- zapalenie przyczepów ścięgniastych,
- zapalenie stawu skroniowo-żuchwowego,
- aktywną postać układową z zespołem aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS) lub bez niego,
- nieaktywną postać układową z MAS lub bez tego zespołu,
- zapalenie błony naczyniowej oka.

Ze względu na ryzyko zaburzenia wzrostu kości u dzieci leczenie GKS powinno być prowadzone możliwie krótko, w minimalnej skutecznej dawce oraz równolegle z wdrożeniem LMPCh [20, 21]. Leczenie postaci z aktywnym zapaleniem nielicznostawowym (4 lub mniej zajętych stawów, brak objawów ogólnych) polega między innymi na podawaniu GKS w iniekcjach dostawowych [20]. W ramach początkowej terapii nie zaleca się stosowania systemowego. Zdarzają się jednak sytuacje, w których można podać GKS ogólnoustrojowo, np. brak dostępu

do terapii dostawowej, konieczność szybkiego złagodzenia ciężkich objawów, okres przed zadziałaniem LMPCh. W postaci wielostawowej, w celu szybszego uzyskania kontroli choroby, można zastosować podania dostawowe GKS, szczególnie gdy zapalenie stawów wpływa na sprawność chorego. Należy jednak zwrócić uwagę, że częste lub liczne podania dostawowe mogą okazać się zbyt uciążliwe w wieku dziecięcym. W tym przypadku, terapia systemowa wydaje się mniej narażać pacjenta na nieprzyjemne doznania związane z leczeniem [21].

Doustne zastosowanie GKS jest akceptowane przy rozpoczęciu terapii LMPCh bądź w przypadku wysokiej aktywności choroby. W sytuacji niskiej aktywności wielostawowej postaci choroby ($\leq 2,5$ punktu w skali Juvenile Arthritis Disease Activity Score 10), przebiegającej z zaostrzeniem w co najmniej jednym stawie, które uniemożliwia wykonywanie codziennych czynności, dopuszcza się intensyfikację leczenia w postaci dostawowej iniekcji GKS [21]. W MIZS z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, nieskutecznie leczonym NLPZ, zaleca się maksymalnie trzymiesięczne leczenie doustnymi GKS na początku choroby lub w okresach zaostrzenia. Postępowanie to może być korzystne w przypadku trudności w opanowaniu wysokiej aktywności choroby (znaczne nasilenie objawów, ograniczenie mobilności). Można również rozważyć iniekcje bezpośrednio do stawów krzyżowo-biodrowych, jednak dane badawcze są w tym zakresie ograniczone [21].

Leczenie postaci z zapaleniem przyczepów ścięgniętych, przy niesatysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie NLPZ oraz dużej aktywności choroby ograniczającej mobilność, polega na krótkotrwałej (<3 miesięcy) terapii GKS systemowymi w możliwie jak najniższej skutecznej dawce [21]. W MIZS z zapaleniem stawu skroniowo-żuchwowego, obok leczenia NLPZ, stosuje się GKS dostawowo. Iniekcje należy jednak ograniczyć do najcięższych przypadków, z uwagi na ryzyko powikłań, szczególnie kostnienia heterotopowego i zaburzeń wzrostu. Nie zaleca się rutynowego stosowania doustnych GKS w tej postaci choroby, a jeśli ich zastosowanie jest konieczne, dawkę należy ograniczyć do minimum [20].

W większości przypadków aktywnej postaci układowej MIZS bez współistniejącego MAS należy unikać stosowania doustnych GKS w monoterapii. Warunkowo dopuszcza się włączenie leczenia systemowego w przypadku ograniczonego dostępu do innych terapii, np. biologicznych LMPCh, rekomendowanych w pierwszej fazie leczenia lub przy nasilonych objawach stawowych [20]. W razie wystąpienia MAS w przebiegu MIZS, GKS stanowią ważny element terapii wstępnej. Korzyści z ich zastosowania przewyższają ryzyko, nawet jeżeli MAS zastała wywołana przez infekcję. W celu opanowania ciężkich objawów choroby uzasadnione jest zastosowanie GKS ogólnoustrojowo w dużych dawkach, choć rekomendacje nie precyzują ich zakresu [20]. Niezależnie od współwystępowania MAS, po uzyskaniu remisji MIZS zaleca się stopniową redukcję dawki aż do całkowitego odstawienia. W tym przypadku ryzyko działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem GKS, nawet w małych dawkach, przewyższa ryzyko zaostrzenia [20].

W leczeniu pierwszego rzutu przewlekłego zapalenia błony naczyniowej oka (ang. *chronic anterior uveitis*, CAU), stosuje

się preparat 1% octanu prednizolonu w postaci 1–2 kropli na dobę lub inny GKS w dawce równoważnej. Szybkie włączenie terapii ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu powikłaniom, takim jak zaćma, jaskra, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, infekcje i utrata wzroku. Przed zastosowaniem prednizolonu w monoterapii konieczne jest jednak wykluczenie innych przyczyn podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego lub zaćmy oraz zapewnienie regularnej, ścisłej kontroli okulistycznej [22]. W przypadku kolejnego zaostrzenia CAU, pomimo prowadzonego leczenia systemowego, należy dołączyć lub zwiększyć dawkę 1% octanu prednizolonu do maksymalnie 3 kropli na dobę. Jeżeli leczenie miejscowe jest stosowane równoległe z ogólnoustrojowym >3 miesięcy bez widocznej poprawy, należy zmienić strategię leczenia systemowego i stopniowo ograniczać leczenie miejscowe, aż do jego całkowitego zakończenia [22]. Ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (ang. *acute anterior uveitis*, AAU) wiąże się z obecnością antygeny HLA-B27 i może występować u dzieci z zapaleniem przyczepów ścięgien lub artropatią łuszczycową. W takich przypadkach najczęściej wystarczające jest zastosowanie GKS miejscowo w kroplach, bez potrzeby modyfikacji terapii podstawowej MIZS [22].

Układowe choroby tkanki łącznej

Zgodnie z opublikowaną przez EULAR w 2023 roku aktualizacją rekomendacji leczenia toczenia rumieniowatego układowego, GKS powinny zostać zastosowane w okresach zaostrzeń i w miarę możliwości szybko odstawić, choć dopuszcza się ich stosowanie w terapii podtrzymującej. Dawkowanie zależy od rodzaju i ciężkości zajęcia narządów. Zalecaną dawkę podtrzymującą ustalono na maksymalnie 5 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu [23]. Dostępne dane wskazują, iż stosowanie GKS w takiej dawce cechuje się stosunkowo niskim poziomem szkodliwości. Wyjątek stanowi grupa pacjentów zagrożonych chorobami sercowo-naczyniowymi – w ich przypadku dawki od 5 do 10 mg/dobę wiążą się z niepewnością co do ryzyka działań niepożądanych, a dawki większe niż 10 mg/dobę znamienne to ryzyko zwiększają [24].

Początkowa dawka doustna zależy od aktywności choroby. Leczenie postaci układowej toczenia o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu może wymagać zastosowania dożylnych pulsów metyloprednizolonu w dawce 125–1000 mg/dobę przez 1–3 dni. Szczególnym wskazaniem do tego rodzaju leczenia jest ciężka aktywna postać neuropsychiatryczna, nefropatia toczniowa oraz ciężka trombocytopenia. W skórnej postaci toczenia rumieniowatego zarówno miejscowe, jak i układowe GKS są zalecane jako leki pierwszego rzutu. Powinny być one odstawić tak szybko, jak to możliwe. Jednym z wyznaczników zakończenia farmakoterapii jest osiągnięcie trwałej remisji, którą łatwiej uzyskać dodając do terapii LMPCh [23].

Opublikowane w 2019 roku rekomendacje EULAR dotyczące leczenia zespołu antyfosfolipidowego ograniczają zastosowanie GKS jedynie do przypadków katastrofalnego lub położniczego zespołu antyfosfolipidowego. W położniczym zespole antyfosfolipidowym stosuje się niskie dawki prednizolonu. Ich dodanie do leczenia należy rozważyć w pierwszym trymestrze ciąży u kobiet, u których mimo zastosowania leczenia pierwszego rzutu nawracają powikłania ciążowe [25].

Glikokortykosteroidy są również skuteczne w przypadku wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej czy ciężkiej trombocytopenii u osób z zespołem antyfosfolipidowym. W takiej sytuacji zaleca się podawać metyloprednizolon dożylnie w dawce 250–1000 mg przez 3 dni [26].

Leczenie polimialgii reumatycznej wymaga długotrwałego stosowania GKS. Zgodnie z ostatnimi rekomendacjami EULAR, z 2015 roku, proponowany schemat zakłada leczenie przez co najmniej 12 miesięcy, z dawką początkową w zakresie 12,5–25 mg ekwiwalentu prednizonu na dobę. Zaleca się stosowanie pojedynczych dawek dobowych, dawki podzielone można rozważyć przy wystąpieniu nasilonego bólu nocnego podczas redukcji dawki prednizonu poniżej 5 mg/dobę. Większe dawki należy rozważyć przy wysokim ryzyku nawrotu, a niższe w przypadku współwystępowania takich chorób, jak jaskra, cukrzyca czy osteoporoza. Domięśniowe podanie metyloprednizonu można rozważyć warunkowo, gdy pożądane jest ograniczenie dawki skumulowanej. Zaleca się indywidualne podejście do zmniejszania dawki. Proponowany w rekomendacjach schemat zakłada jednak redukcję dawki doustnej do 10 mg na dobę w ciągu pierwszych 4–8 tygodni terapii. W przypadku zaostrzenia choroby konieczny jest powrót do wcześniej stosowanej dawki, którą następnie należy ponownie zmniejszać w ciągu 4–8 tygodni, aż do osiągnięcia poziomu, przy którym wystąpił nawrót. Po uzyskaniu remisji zaleca się zmniejszanie dawki prednizonu o 1 mg co 4 tygodnie. Jeśli zostanie zastosowany schemat 10/7,5 mg co drugi dzień, możliwa jest redukcja o 1,25 mg. Utrzymująca się remisja umożliwi zmniejszanie dawki aż do odstawienia leczenia [27].

Skuteczność GKS w leczeniu pierwotnego zespołu Sjögrena nie została potwierdzona ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych w tym zakresie. W rekomendacjach EULAR z 2019 roku GKS zostały określone jako jedna z opcji leczenia w aktywnej postaci układowej zespołu Sjögrena. Terapia indukująca w ciężkich przypadkach obejmuje podanie pulsów metyloprednizonu, a następnie dawek równych lub niższych niż 0,5 mg/kg mc./dobę prednizonu. Natomiast w przebiegu łagodnym i umiarkowanym stosuje się dawki poniżej 0,5 mg/kg mc./dobę. Odstawienie GKS powinno nastąpić niezwłocznie po uzyskaniu remisji. W przypadku braku remisji należy dążyć do utrzymania dawki 5 mg/dobę lub niższej, albo dołączyć inne leki immunosupresyjne. Dotychczas nie przedstawiono szczegółowych zaleceń dotyczących redukcji dawki GKS w tej jednostce chorobowej [28]. EULAR rekomenduje zastosowanie GKS w przypadku zajęcia poszczególnych narządów w przebiegu zespołu Sjögrena. Należą do nich:

- ostre zajęcie gruczołów ślinowych, po wykluczeniu infekcji oraz nieskuteczności NLPZ stosowanych przez 3–5 dni – prednizon 0,3 mg/kg mc./dobę;
- zapalenie stawów w ponad 5 lokalizacjach lub jednoczesne rozległe, ciężkie zapalenie pochewek ścięgniowych, jeśli wskaźnik EULAR aktywności procesu chorobowego w zespole Sjögrena (*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*, ESSDAI) jest umiarkowany lub wysoki – prednizon 0,5 mg/kg mc./dobę z hydroksychlorochiną (ang. *hydroxychloroquine*, HCQ);
- zapalenie stawów w mniejszej liczbie lokalizacji lub ograniczone zapalenie pochewek ścięgniowych, jeśli ESSDAI jest umiarkowany lub wysoki i nie wystąpiła od-

powieź na NLPZ lub HCQ – GKS 0,5 mg/kg mc./dobę w skojarzeniu z hydroksychlorochiną,

- zapalenie naczyń skóry przy umiarkowanym ESSDAI i ograniczonej plamicy – prednizon 0,3 mg/kg mc./dobę, wysoki ESSDAI i rozlana plamica – GKS 0,5–1 mg/kg mc./dobę;
- ograniczony rumień obrączkowy – GKS miejscowo, rozlany rumień obrączkowy – prednizon 0,3 mg/kg mc./dobę, w monoterapii lub w skojarzeniu z HCQ;
- oporne na leczenie wziewne zajęcie oskrzeli z umiarkowanym ESSDAI – prednizon 0,5 mg/kg mc./dobę;
- choroba śródmiąższowa płuc z umiarkowanym ESSDAI – prednizon 0,5 mg/kg/dobę; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie dawkę należy zwiększyć do 0,5–1 mg/kg mc./dobę,
- choroba śródmiąższowa płuc z wysokim ESSDAI – prednizon od 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę;
- kłębuszkowe lub śródmiąższowe zapalenie nerek, po wykluczeniu tocznia rumieniowatego układowego i obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), jeśli ESSDAI jest niski i mimo wyrównania kwasicy metabolicznej oraz stężenia potasu, objawy nie ustąpiły oraz gdy ESSDAI jest umiarkowany – prednizon 0,5 mg/kg mc./dobę; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie oraz wysokiego ESSDAI stosuje się 0,5–1 mg/kg mc./dobę;
- neuropatia obwodowa po wykluczeniu zapalenia naczyń niezwiązanego z krioglobulinemią oraz związana z zapaleniem naczyń polineuropatia aksonalna – prednizon 0,5–1 mg/kg mc./dobę w pierwszej linii leczenia;
- zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, choroby z kręgu zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego, oraz limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych bez odpowiedzi na leczenie objawowe lub z zajęciem mózgu – prednizon 0,5–1 mg/kg mc./dobę;
- neutropenia $<500/\text{mm}^3$ z brakiem odpowiedzi na G-CSF (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) – GKS 0,5–1 mg/kg mc./dobę;
- płytki krwi $<20\ 000/\text{mm}^3$ lub stężenie hemoglobiny 8–10 g/dl – prednizon 0,5–1 mg/kg mc./dobę; brak odpowiedzi na leczenie lub stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dl wymaga dodania dożylnych preparatów immunoglobulin.

Odradza się stosowanie GKS w farmakologicznej stymulacji w przypadku suchości jamy ustnej. Jednak w przypadku suchości oczu dopuszcza się ich miejscowe zastosowanie, po włączeniu sztucznych łez i maści do oczu. Długość leczenia nie powinna przekraczać 2–4 tygodni ze względu na ryzyko zakażeń, zaćmy oraz wzrostu ciśnienia wewnątrz gałki ocznej. W leczeniu tocznia noworodków związanego z obecnością przeciwciał anti-Ro zaleca się stosowanie fluorowanych GKS, w zależności od stopnia występującego wrodzonego bloku serca [28].

Do idiopatycznych mioPATII zapalnych zaliczamy m.in. zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, martwicze autoimmunologiczne zapalenie mięśni oraz zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi. Opublikowane w 2022 roku rekomendacje British Rheumatology Society zalecają wysokie dawki GKS w leczeniu wstępnym zapalenia mięśni szkieletowych, np. 0,5–1 mg/kg mc./dobę prednizonu doustnie. Dawka powinna być zredukowana

stopniowo po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. W razie konieczności szybkiego osiągnięcia efektu terapeutycznego można rozważyć podanie metyloprednizolonu dożylnie [29]. Według niektórych autorów dawkę początkową 1–2 mg/kg mc./dobę prednizonu należy utrzymać przez 4 tygodnie, a następnie zmniejszyć do minimalnej skutecznej i kontynuować leczenie przez 6 do 12 miesięcy [30]. Do sytuacji szczególnych wymagających włączenia GKS należą: zajęcie stawów, skóry, zaburzenia połykania oraz przewlekła, postępująca śródmiąższowa choroba płuc [29, 30].

Zastosowanie GKS w twardzinie układowej nadal budzi kontrowersje. Zgodnie z rekomendacjami opublikowanymi przez EULAR w 2017 roku, leki te używane są w przypadku śródmiąższowej choroby płuc lub objawów ze strony skóry i układu mięśniowo-szkieletowego, mimo ograniczonych danych badawczych. Z drugiej strony podkreśla się związek między ich stosowaniem a ryzykiem wystąpienia twardzinyowego przełomu nerkowego [31].

W eozynofilowym zapaleniu powięzi leczenie GKS rozpoczyna się od dawki 1 mg/kg mc./dobę prednizonu, która następnie jest stopniowo redukowana. Zastosowanie wyższych dawek może być uzasadnione w przypadku utrzymywania się objawów klinicznych choroby lub eozynofilii. W razie braku odpowiedzi na prednizon, stosowany przez 3 miesiące w dawce 1,5 mg/kg mc./dobę, należy rozważyć włączenie innych leków immunosupresyjnych i immunomodulujących [32]. Nie ustalono dotychczas optymalnego czasu leczenia, zwykle trwa ono od kilku miesięcy do kilku lat. Z obserwacji wynika, że chorzy rozpoczynający leczenie od pulsów metyloprednizolonu (0,5–1 g/dobę) podawanych przez 3 kolejne dni częściściej osiągnęli całkowitą remisję i rzadziej wymagali zastosowania leków immunosupresyjnych [33].

Postępowanie w mieszanej chorobie tkanki łącznej, w tym zastosowanie GKS, opiera się na zasadach leczenia poszczególnych chorób składających się na jej obraz kliniczny. Należy podkreślić, że dotychczas nie opracowano szczegółowych rekomendacji dotyczących leczenia mieszanej choroby tkanki łącznej. GKS stosuje się w przypadku wystąpienia objawów takich jak oporne na leczenie zapalenie błony maziowej, zapalenie mięśni, mięśnia sercowego, opłucnej, aseptyczne zapalenie opon mózgowo rdzeniowych oraz zaburzenia w obrębie przetyku. Wykorzystywane są również w leczeniu wstępnym trombocytopenii oraz niedokrwistości hemolitycznej [34].

W opublikowanych w 2024 roku rekomendacjach EULAR zaleca się stosowanie terminu „choroba Still’a” zarówno w odniesieniu do układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jak i do choroby Still’a o początku w wieku dorosłym. Wskazaniem do zastosowania GKS w wysokich dawkach, czyli powyżej 1 mg/kg mc./dobę ekwiwalentu prednizonu, jest choroba o ciężkim przebiegu, charakteryzująca się objawami takimi jak wysoka gorączka, natężenie bólu w VAS powyżej 6–7/10, zapalenie osierdzia oraz wielostawowe, rozległe zapalenie. Dodatkowe wskazanie stanowi ryzyko rozwoju MAS, co może manifestować się podwyższeniem stężenia ferrytyny i triglicerydów oraz aktywności transaminaz, a także obniżeniem poziomu fibrynogenu i małopłytkowością.

Leczenie rozpoczyna się wówczas drogą dożylną, a następnie kontynuuje się je doustnie, w połączeniu z inhibitorem IL-1 lub IL-6.

Glikokortykosteroidy w dawkach średnich lub niskich (równych lub niższych niż 0,1 mg/kg mc./dobę prednizonu), stosowane samodzielnie lub w połączeniu z inhibitorami IL-1 lub IL-6, stanowią jedną z opcji leczenia w przypadku mniejszej aktywności choroby. Istotne jest jak najszybsze rozpoczęcie redukcji dawki. Zalecany schemat zakłada ustąpienie objawów klinicznych choroby w trzecim miesiącu leczenia niskimi dawkami GKS, a w szóstym miesiącu – już bez ich stosowania.

W przypadku MAS powinny być stosowane dożylnie puls metyloprednizolonu w dawkach 15–30 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka: 1 g na wlew). W razie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego należy rozważyć zastosowanie deksametazonu, który łatwiej przechodzi przez barierę krew-mózg. Należy jednak podkreślić, że to wczesne wdrożenie inhibitorów IL-1 i IL-6 oraz ich rola w ograniczaniu, a nawet unikaniu stosowania GKS, są wielokrotnie podkreślane w rekomendacjach [35].

Reguły terapii GKS mogą znacznie różnić się w zależności od jednostki chorobowej oraz celu terapii, jakim powinna być remisja lub niska aktywność choroby. Ma to szczególne znaczenie w przypadkach opornych na leczenie lub zagrażających zdrowiu czy życiu. Należy zwrócić uwagę, że przedstawione standardy postępowania nie wykluczają zastosowania GKS w innych schematach, dostosowanych do indywidualnej sytuacji chorego.

Omówione powyżej zasady leczenia GKS dotyczą zapaleń stawów oraz kolagenoz. W kolejnej części opracowania zostaną podsumowane rekomendacje oraz zalecenia ekspertów odnośnie do stosowania GKS w zapaleniach naczyń oraz innych jednostkach chorobowych z zakresu reumatologii.

Piśmiennictwo

1. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1949; 24: 181–197
2. Lloyd M, Philip Showalter Hench, 1896–1965. *Rheumatology (Oxford)*, 2002; 41: 582–584. doi: 10.1093/rheumatology/41.5.582
3. Burns CM. The history of cortisone discovery and development. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016; 42: 1–14. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.001
4. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
5. Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum*, 1998; 41: 761–767. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<761::AID-ART2>3.0.CO;2-M
6. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61: 718–722. doi: 10.1136/ard.61.8.718

7. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 1560–1567. doi: 10.1136/ard.2007.072157
8. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2013; 72: 1905–1913. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249
9. Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis*, 2021; 80: 1299–1305. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220266
10. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: 3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Erratum in: *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: e76. doi: 10.1136/ard-2022-223356corr1
11. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2021; 73: 1108–1123. doi: 10.1002/art.41752
12. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: 81–94. doi: 10.1136/ard-2022-223358
13. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79: 700–712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
14. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*, 2023; 82: 19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
15. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2016; 68: 282–298. doi: 10.1002/art.39298
16. Bachta A, Byszewska A, Kruszewski R, et al. Uveitis in rheumatic diseases – therapeutic management. *Rheumatology Forum*, 2023; 9: 112–118. doi: 10.5603/rf.95614
17. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*, 2021; 161: 1118–1132. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.042
18. Toivanen A. Managing reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 117–119. doi: 10.1093/rheumatology/39.2.117
19. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 948–959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
20. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022; 74: 521–537. doi: 10.1002/acr.24853
21. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019; 71: 717–734. doi: 10.1002/acr.23870
22. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019; 71: 703–716. doi: 10.1002/acr.23871
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*, 2024; 83: 15–29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
24. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*, 2016; 75: 952–957. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
25. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*, 2019; 78: 1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
26. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2018; 378: 2010–2021. doi: 10.1056/NEJMra1705454
27. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74: 1799–1807. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207492
28. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79: 3–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
29. Oldroyd AGS, Lilleker JB, Amin T, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*, 2022; 61: 1760–1768. doi: 10.1093/rheumatology/keac115
30. Cavagna L, Monti S, Caporali R, et al. How I treat idiopathic patients with inflammatory myopathies in the clinical practice. *Autoimmun Rev*, 2017; 16: 999–1007. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.016
31. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 1327–1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
32. Mazilu D, Boltașiu Tătaru LA, Mardale DA, et al. Eosinophilic fasciitis: Current and remaining challenges. *Int J Mol Sci*, 2023; 24: 1982. doi: 10.3390/ijms24031982
33. Lebeaux D, Francès C, Barete S, et al. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2012; 51: 557–561. doi: 10.1093/rheumatology/ker366
34. Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed connective tissue disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024
35. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, et al. EULAR/PRES recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2024; 83: 1614–1627. doi: 10.1136/ard-2024-225851



OBRAZOWANIE CHŁONIAKÓW METODĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO NA PODSTAWIE ANALIZY PRZYPADKÓW

MRI of lymphomas through clinical cases



Michał Wąsik¹, Kamila Sieradocha², Aleksandra Śledziwska¹, Aleksandra Zagajewska³, Magdalena Cyrkler¹, Dorota Stupik¹, Aleksandra Reda¹, Aleksandra Giba¹, Aleksandra Krygowska¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Radiologii Lekarskiej, Polska
2. Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, Polska
3. Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie, Polska

Michał Wąsik – 0009-0007-8163-4265
 Kamila Sieradocha – 0009-0006-1952-0139
 Aleksandra Śledziwska – 0009-0006-3782-9201
 Aleksandra Zagajewska – 0009-0001-8610-0234
 Magdalena Cyrkler – 0009-0003-5721-6945
 Dorota Stupik – 0009-0006-1818-2684
 Aleksandra Reda – 0009-0006-2339-0568
 Aleksandra Giba – 0009-0003-2384-1662
 Aleksandra Krygowska – 0000-0002-6860-9942

Streszczenie

Chłoniaki to zróżnicowana grupa nowotworów limfatycznych, które mogą występować w organizmie w różnych lokalizacjach. W pracy omówiono cztery przypadki kliniczne pacjentów z chłoniakami mózgowia, oczodołu, krezki oraz kości, ze szczególnym uwzględnieniem ich morfologii w obrazowaniu rezonansu magnetycznego, podkreślając znaczenie tej techniki w diagnostyce i ocenie zaawansowania choroby. W każdym przypadku, pomimo różnych typów histologicznych, zidentyfikowano charakterystyczne cechy obrazowe chłoniaków przed rozpoczęciem leczenia, tj. jednorodność sygnału w obrazach T1-zależnych, brak elementów torbielowatych, intensywne wzmocnienie kontrastowe oraz ograniczenie swobodnej dyfuzji wody. Zwrócono uwagę na implikacje terapeutyczne wynikające z wczesnego podejrzenia chłoniaka oraz znaczenie biopsji w ostatecznym potwierdzeniu diagnozy. Praca podkreśla, że umiejętna interpretacja obrazów MRI w kontekście pełnego obrazu klinicznego może znacząco skrócić czas do postawienia diagnozy i przyspieszyć wdrożenie leczenia celowanego u pacjentów z chłoniakami.

Abstract

Lymphomas are a diverse group of lymphoid neoplasms that can develop in various parts of the body. This paper discusses four clinical cases of patients with lymphomas of the brain, orbit, mesentery and bone, with special emphasis on their morphology on magnetic resonance imaging, emphasizing the importance of this technique in diagnosis and assessment of disease progression. In each case, despite the different histological types, the characteristic imaging features of lymphomas, i.e. signal homogeneity in T1-weighted images, absence of cystic elements, intense contrast enhancement and diffusion restriction, were identified before treatment. Attention is given to the therapeutic implications of early suspicion of lymphoma and the importance of biopsy in confirming the diagnosis. The paper emphasizes that skillful interpretation of MRI images in the context of the overall clinical picture can significantly shorten the diagnostic process and accelerate the implementation of targeted treatment in the affected patients.

Słowa kluczowe: chłoniak; obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Keywords: lymphoma; MRI

DOI 10.53301/lw/205699

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.04.2025

Zaakceptowano do druku: 29.05.2025

Autor do korespondencji:

Michał Wąsik
 Wojskowy Instytut Medyczny –
 Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa
 e-mail: michal.michal.w@wp.pl

Wstęp

Chłoniaki to obszerna grupa nowotworów wywodzących się z limfocytów, o różnorodnym obrazie klinicznym, mogących zajmować dowolną część ciała. Stanowią 4% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych na świecie [1, 2], natomiast w populacji pediatrycznej odsetek ten sięga nawet 15% [3]. W zależności od lokalizacji punktu wyjścia chłoniaki dzieli się na pierwotne i wtórne. Nieinwazyjne techniki obrazowania, w szczególności rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), odgrywają kluczową rolę w diagnostyce oraz ocenie początkowego zasięgu choroby. Znajomość typowych radiologicznych cech chłoniaków może przyspieszyć ustalenie właściwego rozpoznania i wdrożenie odpowiedniego leczenia [3, 4].

Opisy przypadków

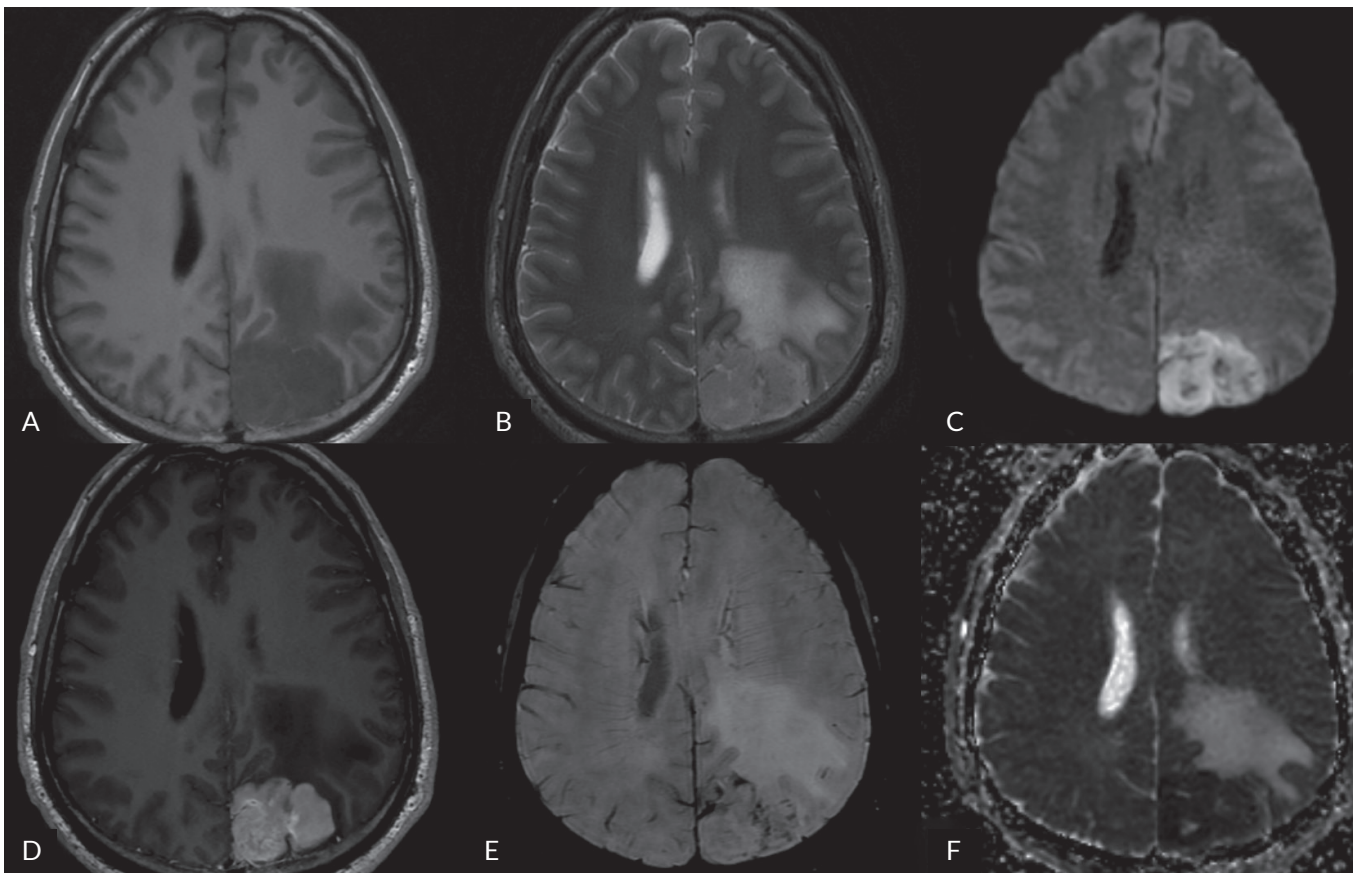
Przypadek 1

39-letni mężczyzna zgłosił się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) z opisem MRI głowy, w którym stwierdzono wewnątrzosiowy guz w lewej okolicy ciemieniowo-potylicznej. Badanie wykonano z powodu bólu głowy i zaburzeń słuchu, występujących od miesiąca. Pacjent chorował na nadciśnienie tętnicze, leczone doraźnie kaptoprylem. W wykonanej tego samego dnia tomografii komputerowej (TK) głowy uwidoczniło ogniskową zmianę w lewym płacie ciemieniowym, kolej-

ną w okolicy lewego jądra soczewkowatego oraz zmiany miękotkankowe oblewające lewe kosteczki słuchowe, powodujące ich całkowitą destrukcję.

Po wykluczeniu wskazań do pilnej interwencji neurochirurgicznej chory został przyjęty do Kliniki Neurologii w celu poszerzenia diagnostyki. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowidzenie połowicze prawostronne oraz niewielki niedowład prawej kończyny górnej. Pacjent otrzymał deksametazon, 20% mannitol i furosemid, uniesiono także wezgłowie łóżka do 30°.

W wykonanym podczas hospitalizacji badaniu MRI stwierdzono łącznie trzy łite, jednorodne zmiany ogniskowe lewej półkuli mózgu, otoczone obrzękiem naczyniopochodnym II stopnia wg Steinhoffa: dwie przylegające do siebie na pograniczu obwodowych części płatów ciemieniowego i potylicznego oraz jedną w strukturach głębszych. Zmiany wykazywały obniżony sygnał w obrazach T1-zależnych w stosunku do istoty białej, pośredni sygnał w obrazach T2-zależnych, cechy ograniczenia swobodnej dyfuzji wody w obrazach dyfuzyjnych (ang. *diffusion-weighted imaging*, DWI) oraz na mapach rzeczywistego współczynnika dyfuzji (ang. *apparent diffusion coefficient ADC*), jednorodne intensywne wzmocnienie kontrastowe, a także niskie wartości względnej objętości krwi mózgowej (ang. *relative cerebral blood volume*, rCBV) w obrazach perfuzyjnych. W obrazach SWAN (ang. *susceptibility-weighted angiography*) widoczne były przebyte punktowe mikrokrwawienia (ryc. 1).



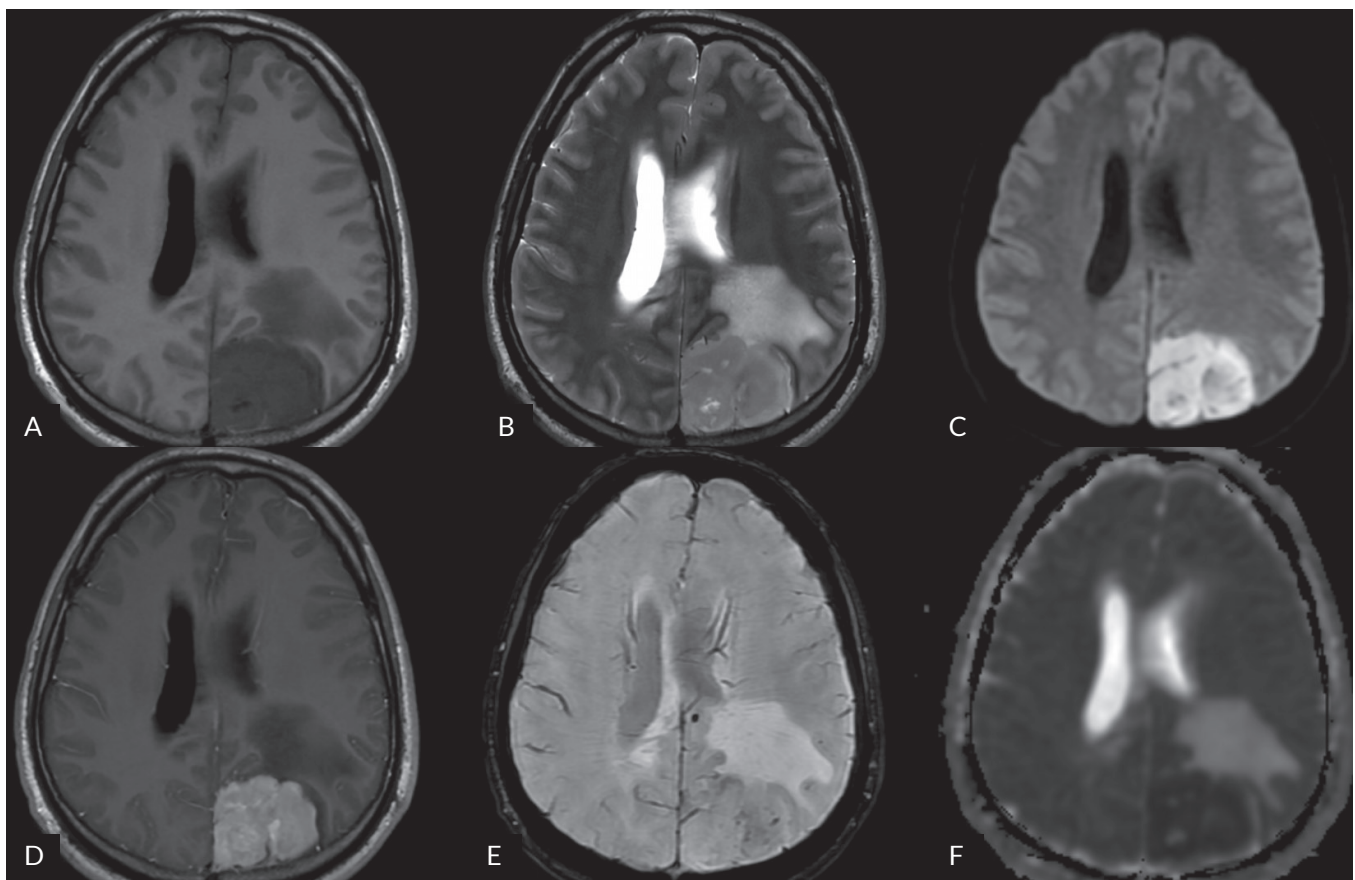
Rycina 1. Wybrane skany MRI głowy, wykonanego podczas pierwszej hospitalizacji pacjenta, przedstawiają dwa przylegające do siebie ogniska chłoniaka w lewym pograniczu ciemieniowo-potylicznym. **A.** Obraz T1-zależny przed podaniem dożylnego środka kontrastowego. **B.** Obraz T2-zależny. **C.** Obraz DWI. **D.** Obraz T1-zależny po podaniu dożylnego środka kontrastowego. **E.** Obraz SWAN. **F.** Mapa ADC

Wysunięto podejrzenie wielogniskowego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Odstawiono glikokortykosteroidy. Chorego zakwalifikowano do makrobiopsji zmiany zlokalizowanej w lewym pograniczu ciemieniowo-potylicznym, jednak ze względu na 6dniową steroidoterapię zabieg odroczone o 2 tygodnie. W wyniku zastosowanego leczenia poprawił się stan pacjenta w zakresie objawów podmiotowych i ogniskowych. W stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu z zaleceniami. Po 4 dniach pacjent ponownie zgłosił się do SOR z powodu porannych wymiotów, nasilającego się bólu głowy i ogólnego pogorszenia samopoczucia. W wykonanej wówczas TK głowy stwierdzono progresję wielkości wszystkich zmian ogniskowych oraz obrzęku wokół nich. Pacjent został przyjęty do Kliniki Neurochirurgii. Wykonano ponownie MRI głowy, które potwierdziło progresję choroby (ryc. 2).

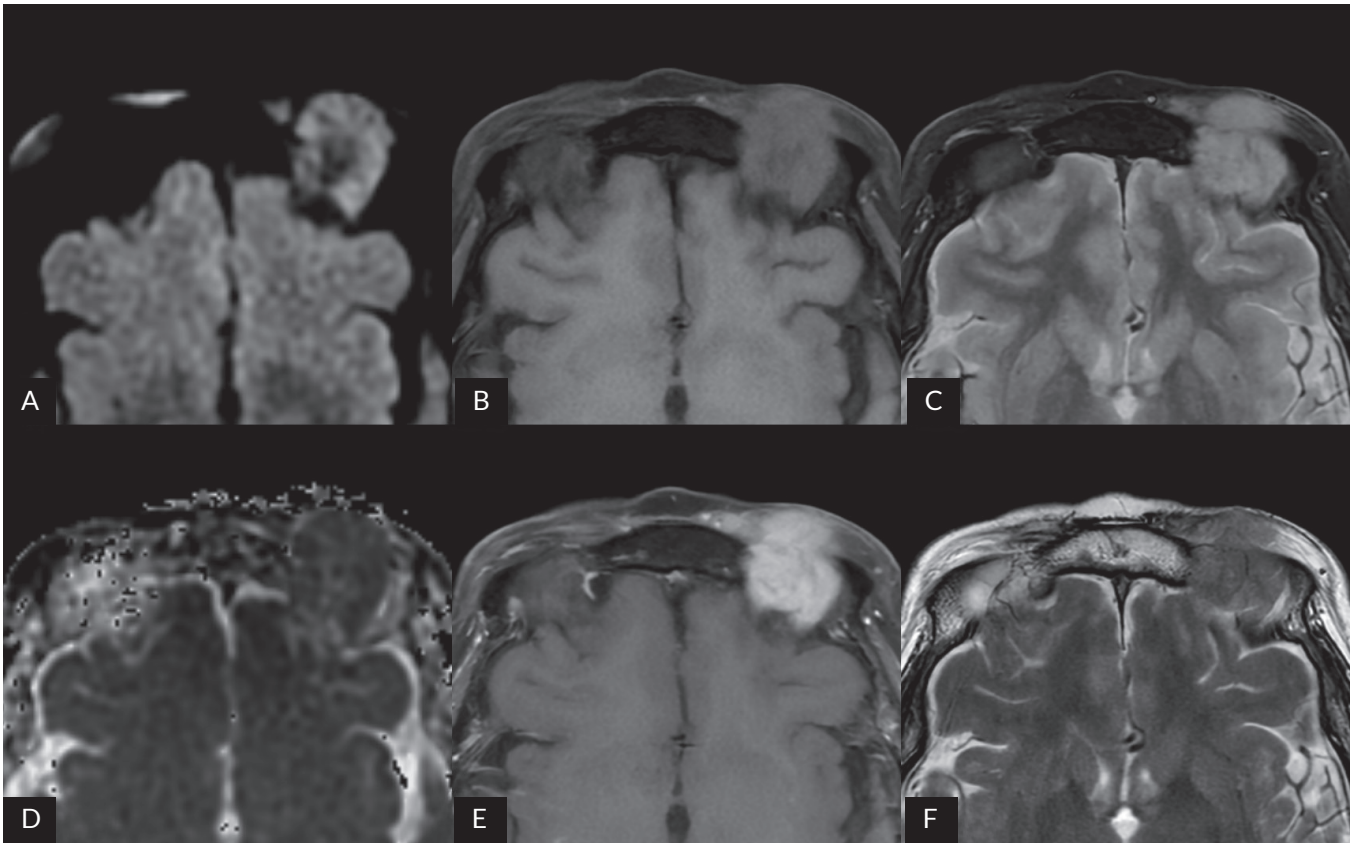
Wspomnianą makrobiopsję wykonano w trybie przyspieszonym, tj. 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki deksametazonu. W badaniu histopatologicznym stwierdzono nacieki agresywnego chłoniaka z dużych komórek B (ang. *primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS*). Indeks proliferacyjny Ki67 wynosił ponad 90%. W kolejnych dniach obserwowano stopniowe pogarszanie się stanu chorego. Pomimo intensyfikacji leczenia przeciwozrękowego oraz implantacji drenażu komorowego pacjent zmarł.

Przypadek 2

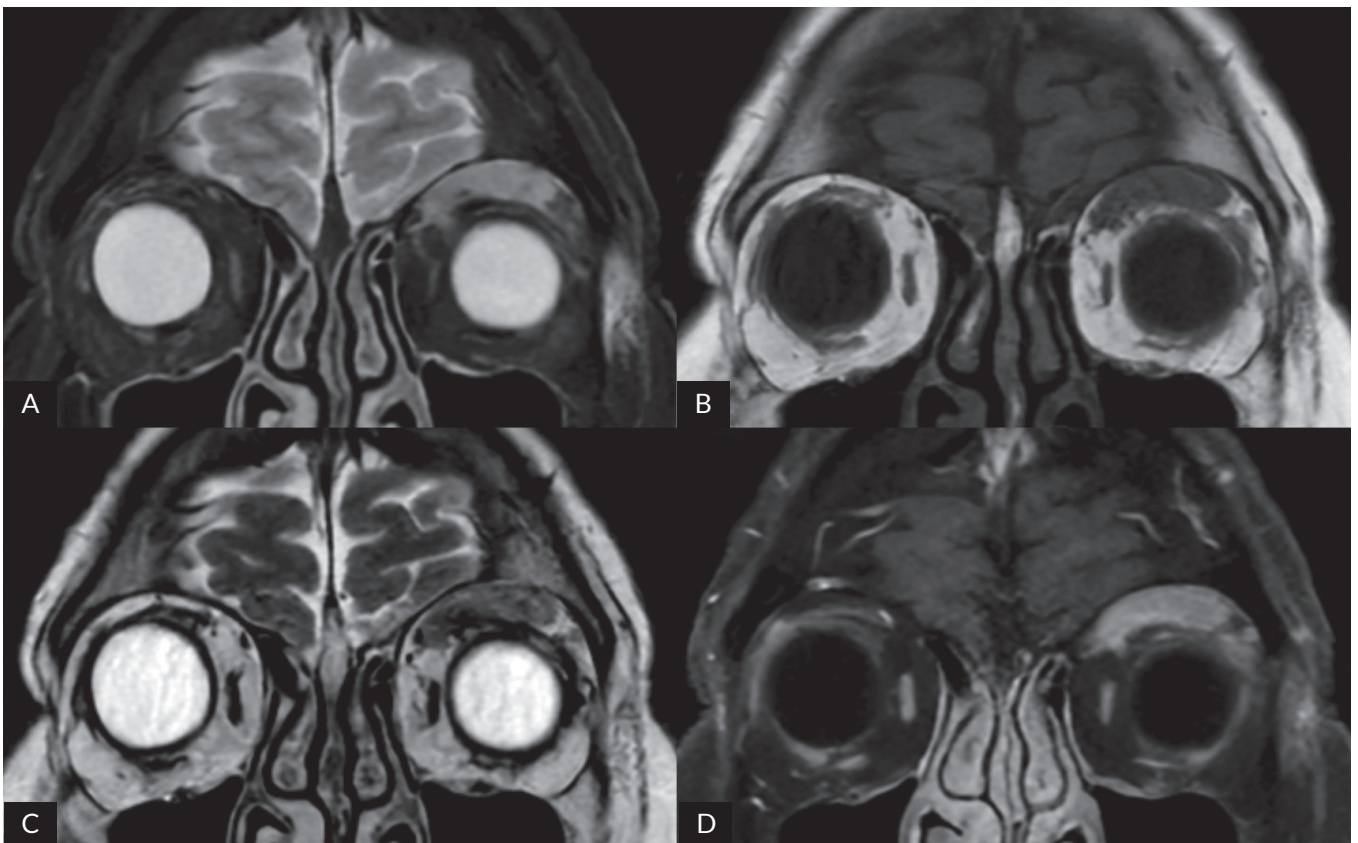
71-letnia pacjentka zgłosiła się do poradni okulistycznej z powodu uczucia rozpierania w lewym oczodole i opadania lewej powieki górnej. Chorowała na nadciśnienie tętnicze i reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), z powodu którego regularnie przyjmowała metotreksat. W badaniu okulistycznym stwierdzono twarde, nieprzemieszczalny, uwypuklający się guz nad lewą gałką oczną oraz ptozę po tej stronie. W badaniu MRI oczodołów uwidoczniło litą, jednorodną, dobrze odgranicezoną zmianę ogniskową o wymiarach około 30 × 35 × 9 mm, zlokalizowaną pomiędzy mięśniem dźwigaczem powieki górnej a stropem oczodołu po stronie lewej. Guz wykazywał wyraźne ograniczenie dyfuzji wody oraz intensywne wzmocnienie kontrastowe. W obrazach T1-zależnych jego sygnał był zbliżony do sygnału mięśni gałkoruchowych. Nie naciekał przylegających struktur (ryc. 3 i ryc. 4). Na tej podstawie wysunięto podejrzenie chłoniaka oczodołu. Zdecydowano o wykonaniu biopsji zmiany. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obfite nacieki z komórek limfoidalnych, głównie małych limfocytów B o niekształtnych jądrach. Indeks proliferacyjny Ki-67 wynosił 5–10%. Obraz mikroskopowy przemawiał za rozpoznaniem pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej typu tkanki limfoidalnej związanej z błoną śluzową (ang. *mucosa-associated lymphoid tissue, MALT; extranodal marginal zone lymphoma, EMZL*). Podejrzewano, że chłoniak mógł



Rycina 2. Wybrane skany MRI głowy, wykonanego podczas drugiej hospitalizacji pacjenta, przedstawiają progresję rozmiarów dwóch ognisk chłoniaka w lewym pograniczu ciemieniowo-potylicznym, zlanych już wówczas w jedno. Widoczny jest także obrzęk okołoguzowy, większy w porównaniu z badaniem wyjściowym. **A.** Obraz T1-zależny przed podaniem dożylnego środka kontrastowego. **B.** Obraz T2-zależny. **C.** Obraz DWI. **D.** Obraz T1-zależny po podaniu dożylnego środka kontrastowego. **E.** Obraz SWAN. **F.** Mapa ADC



Rycina 3. Wybrane skany w płaszczyźnie poprzecznej MRI oczodołów przedstawiają chłoniaka przy stropie lewego oczodołu. A. Obraz DWI. B. Obraz T1-zależny przed podaniem dożylnego środka kontrastowego z wygaszeniem sygnału tłuszczu. C. Obraz STIR. D. Mapa ADC. E. Obraz T1-zależny po podaniu dożylnego środka kontrastowego z wygaszeniem sygnału tłuszczu. F. Obraz T2-zależny



Rycina 4. Wybrane skany w płaszczyźnie czołowej MRI oczodołów przedstawiają chłoniaka przy stropie lewego oczodołu. A. Obraz STIR. B. Obraz T1-zależny przed podaniem dożylnego środka kontrastowego bez wygaszenia sygnału tłuszczu. C. Obraz T2-zależny. D. Obraz T1-zależny po podaniu dożylnego środka kontrastowego z wygaszeniem sygnału tłuszczu

rozwinąć się w przebiegu zaburzeń odporności związanych z przewlekłą terapią metotreksatem. Pacjentka została skierowana do poradni hematologicznej w celu dalszego leczenia. W kolejnych badaniach obserwowano stopniową regresję choroby.

Przypadek 3

33-letni mężczyzna, bez obciążeń medycznych i chorób przewlekłych, zgłosił się do SOR z powodu utrzymującego się od miesiąca bólu brzucha. Kilka dni wcześniej w badaniu TK jamy brzusznej, wykonanym w innym szpitalu, opisano krwiak krezki jelita cienkiego wielkości około $5 \times 5 \times 6$ cm. Pacjent nie wyraził wówczas zgody na hospitalizację. W badaniu USG jamy brzusznej wykonanym po przyjęciu do SOR stwierdzono lity guz wewnątrztrzewnowy o wymiarach około 8×10 cm, zlokalizowany w lewym śródbrzuszu. Pacjenta przyjęto do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej w celu pogłębienia diagnostyki i wdrożenia leczenia.

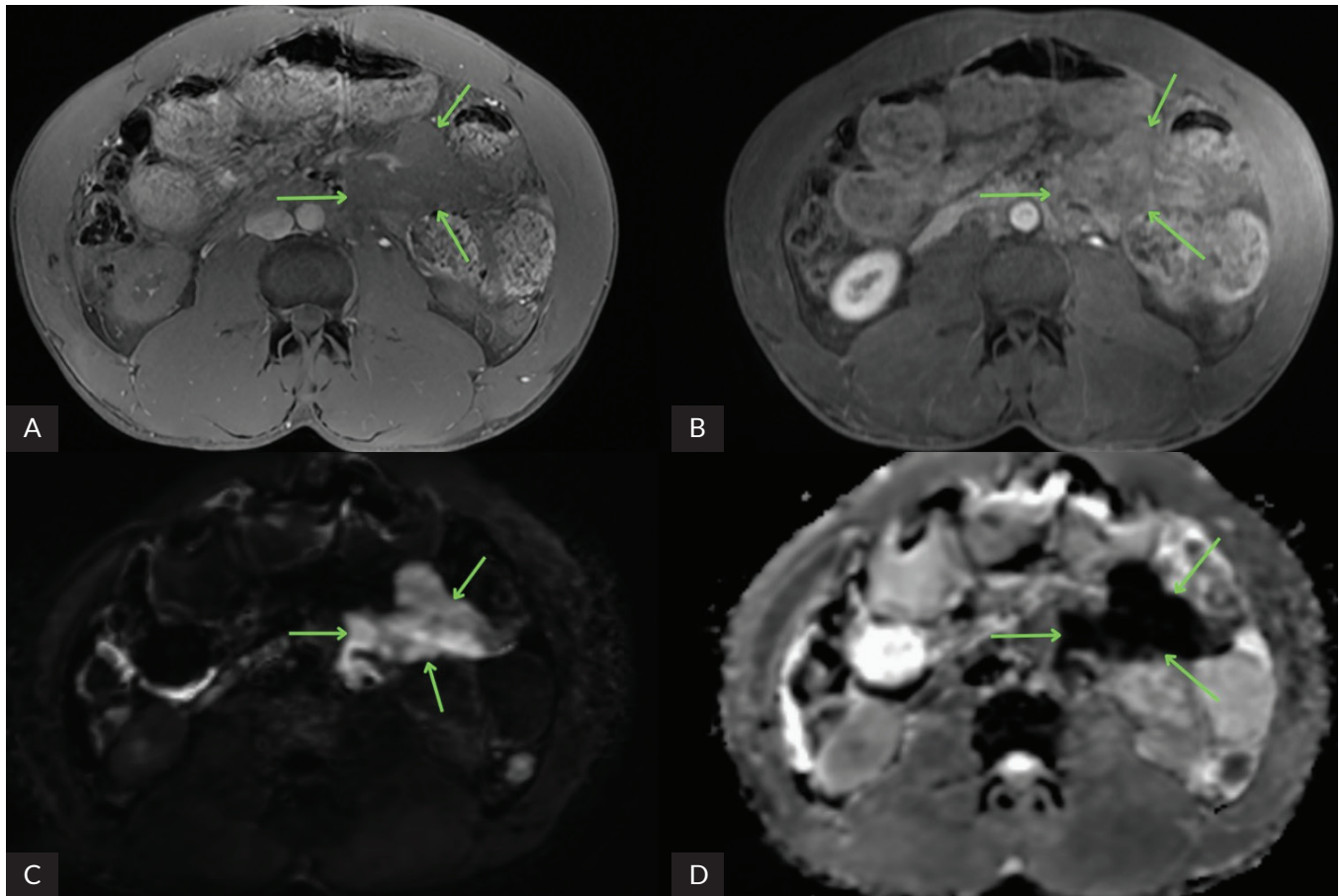
W badaniu MRI jamy brzusznej stwierdzono obecność kilku litych, dość jednorodnych guzów w tkance tłuszczowej trzewnej. Największy z nich, wielkości około 8×10 cm, znajdował się w krezce jelita cienkiego po stronie lewej. Guzy wykazywały ograniczenie dyfuzji wody i wyraźne wzmocnienie kontrastowe. Nie uwidoczniło elementów torbielowatych w obrębie zmian (ryc. 5). Na tej podstawie wysunięto podejrzenie rozsianego chłoniaka.

Z powodu nasilających się dolegliwości bólowych i objawów klinicznych rozwijającej się niedrożności mechanicznej jelita cienkiego zdecydowano o przeprowadzeniu laparoskopii z pobraniem wycinków z guzów. W badaniu histopatologicznym uwidoczniło monomorficzne nacieki ze średniej wielkości komórek limfoidalnych, o skąpej cytoplazmie i rozproszonej chromatynie jądrowej, z obecnością kilku jąderek oraz towarzyszącymi licznymi makrofagami żernymi – obraz typowy dla tzw. gwiaździstego nieba. Indeks proliferacyjny Ki-67 wynosił 100%. Rozpoznano chłoniaka Burkitta.

Chorego przekazano do Kliniki Hematologii w celu dalszego leczenia. W badaniach obrazowych po 2 cyklach chemioterapii stwierdzono bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Największe ognisko chłoniaka zmniejszyło się o ponad połowę, a pozostałe całkowicie się wycofały.

Przypadek 4

74-letnia kobieta zgłosiła się do poradni chirurgicznej z powodu wolno powiększającego się guza prawej pachy. U siostry i matki pacjentki, odpowiednio w wieku 55 i 77 lat, rozpoznano chłoniaka. Pod kontrolą USG wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową słabo wyczuwalnego guza w prawym dole pachowym. W rozmazach cytologicznych stwierdzono liczne małe limfocyty, bez komórek atypowych. Następnie wykonano biopsję chi-



Rycina 5. Wybrane skany w płaszczyźnie poprzecznej MRI jamy brzusznej przedstawiają ognisko chłoniaka w krezce jelita cienkiego po stronie lewej (oznaczone strzałkami). A. Obraz T1-zależny przed podaniem dożylnego środka kontrastowego z wygaszeniem sygnału tłuszczu, B. Obraz T1-zależny po podaniu dożylnego środka kontrastowego z wygaszeniem sygnału tłuszczu. C. Obraz DWI. D. Mapa ADC

rurgiczną grupy węzłów chłonnych. Na podstawie badania histopatologicznego i całości obrazu klinicznego rozpoznano chłoniaka grudkowego z przeważnie rozlanym typem wzrostu (ang. *follicular lymphoma with predominantly diffuse growth pattern, dFL*).

W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography, PET*) całego ciała, poza aktywnym procesem limfoproliferacyjnym w prawych węzłach pachowych, stwierdzono również wzmożony wychwyty wskaźnika w jamie szpikowej bliższej części trzonu lewej kości udowej. MRI lewego uda uwidocznilo zmianę ogniskową długości 15 cm, wypełniającą miejscami całą szerokość jamy szpikowej kości udowej. Guz wykazywał jednorodny sygnał w obrazach T1-zależnych (zbliżony do sygnału mięśni), a niejednorodny (od pośredniego do znacznie podwyższonego) – w obrazach T2-zależnych i STIR (ang. *short tau inversion recovery*). Guz ulegał intensywnemu wzmocnieniu kontrastowemu i powodował ograniczenie swobodnej dyfuzji wody (ryc. 6).

Całość obrazu przemawiała za naciekiem bliżej części lewej kości udowej przez chłoniaka. Zostało to potwierdzone badaniem histopatologicznym płynu i wyskrobin pobranych z jamy szpikowej tej kości, w którym stwierdzono komórki o immunofenotypie typowym dla chłoniaka grudkowego. Pacjentka jest w trakcie chemioterapii.

Dyskusja

Chłoniaki OUN są drugimi (po glejakach) najczęstszymi pierwotnymi złośliwymi nowotworami mózgowia [5]. Najczęściej spotykanym typem (85%) jest pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS, DLBCL*). W badaniach

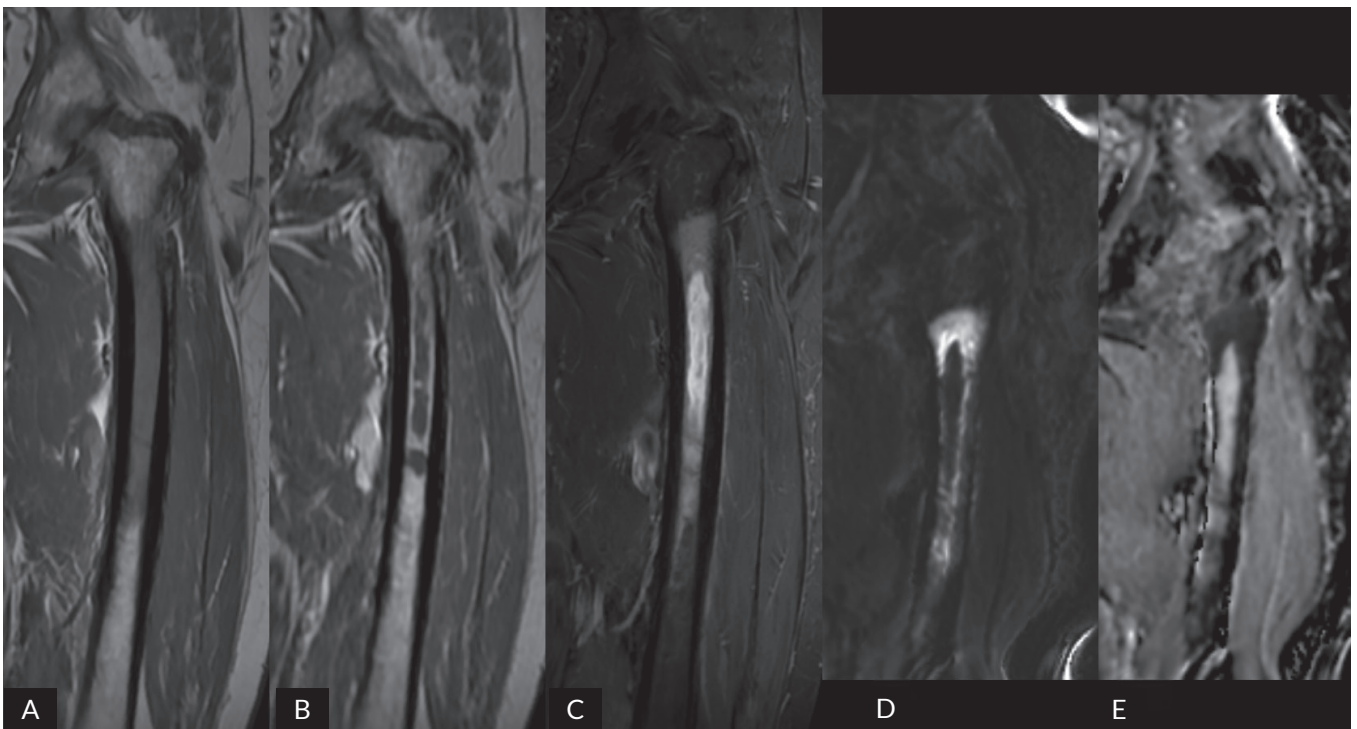
MRI guzy te wykazują zazwyczaj następujące cechy: brak elementów torbielowatych, hipointensywność w stosunku do otaczającej tkanki nerwowej mózgowia w obrazach T2-zależnych, ograniczenie swobodnej dyfuzji wody, intensywnie i dość jednorodne wzmocnienie kontrastowe oraz niskie do pośrednie wartości parametru rCBV w obrazach perfuzyjnych [6].

Historycznie obecność krwawienia lub przebytego krwawienia w obrazach SWAN stanowczo przemawiało przeciwko diagnozie chłoniaka. Jednakże najnowsze piśmiennictwo donosi o obecności tych cech w badaniach obrazowych nawet u 50% pacjentów [7, 8].

Przedoperacyjne podejrzenie chłoniaka ma ogromne znaczenie dla dalszego postępowania. Należy unikać stosowania glikokortykoidów w terapii przeciwobrzękowej przed postawieniem ostatecznej diagnozy. Zaleca się także bezwzględne wykonanie biopsji w celu jak najszybszego rozpoczęcia chemioterapii zamiast przeprowadzania resekcji guza, jak w przypadku podejrzenia innych chorób rozrostowych OUN [6, 7].

Chłoniaki stanowią 55% wszystkich złośliwych guzów oczodołu [9]. Najczęściej lokalizują się w jego górno-bocznym kwadrancie [10]. Pozawęzłowy chłoniak strefy brzożnej MALT odpowiada za 55–60% wszystkich chłoniaków oczodołu [11].

W badaniu MRI mają postać dobrze odgraniczonej, jednorodnej, zwykle płatowatej masy. Otaczają prawidłowe struktury wewnątrzoczodołowe. Zazwyczaj nie powodują destrukcji struktur kostnych. Typowy jest jednorodny, pośredni sygnał w obrazach T1- i T2-zależnych, z jednorodnym, intensywnym wzmocnieniem kontrastowym. W porówna-



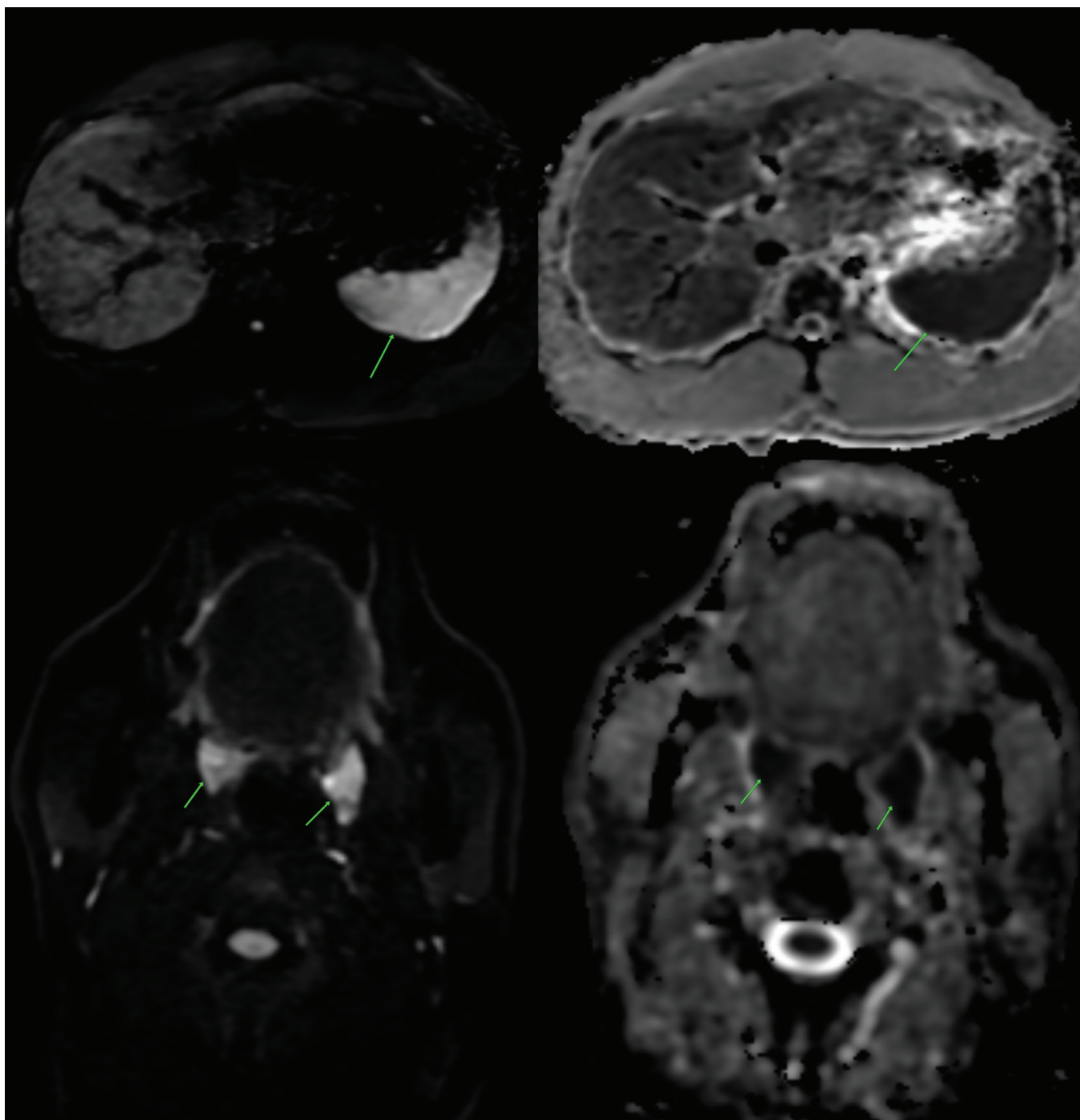
Rycina 6. Wybrane skany w płaszczyźnie czołowej MRI lewego uda przedstawiają nacieki chłoniaka w lewej kości udowej. **A.** Obraz T1-zależny przed podaniem dożylnego środka kontrastowego. **B.** Obraz T1-zależny po podaniu dożylnego środka kontrastowego. **C.** Obraz STIR. **D.** Obraz DWI. **E.** Mapa ADC

niu z sygnałem mięśni gałkoruchowych sygnał chłoniaków jest izo- lub hipointensywny w obrazach T1-zależnych (co wynika z dużej gęstości komórkowej) oraz hiperintensywny w obrazach T2-zależnych. Wysoki sygnał w obrazach DWI i niski na mapach ADC są cenną wskazówką przy różnicowaniu chłoniaków z ogniskami zapalnymi [12].

Chłoniak Burkitta to jeden z najszybciej rosnących nowotworów. Może podwoić liczbę swoich komórek w ciągu 24–48 godzin [13]. W krajach rozwiniętych najbardziej rozpowszechniony jest jego wariant sporadyczny, który stanowi poniżej 1% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina u dorosłych. Ogólna częstość występowania wynosi trzy przypadki na milion osób rocznie [14]. Pacjenci

zwykle zgłaszają się do lekarza z masywnymi guzami w jamie brzusznej [15]. Mimo swojej rzadkości, w badaniu MRI nie wyróżnia się spośród innych chłoniaków. Są to lite, jednorodne guzy, dobrze odgraniczone od sąsiednich tkanek. Ulegają jednorodnemu, dość intensywnemu wzmocnieniu kontrastowemu [16]. Wykazują ograniczenie swobodnej dyfuzji wody [14, 17].

W ocenie stopnia zaawansowania chłoniaka ogromne znaczenie ma dokładna ocena szpiku kostnego, gdyż jego zajęcie, które stwierdza się u 5–15% pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) i u 20–40% pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL), z definicji wskazuje na IV stopień



Rycina 7. Obrazy przedstawiają fizjologiczne jednorodne ograniczenie swobodnej dyfuzji wody w obrazach DWI i na mapie ADC w prawidłowej śledzionie (zaznaczonej strzałkami na górze) oraz migdałkach podniebiennych (zaznaczonych strzałkami na dole)

zaawansowania choroby [1–4]. Ten fakt ma implikacje zarówno terapeutyczne, jak i prognostyczne [5, 6].

Chłoniak nacieka szpik kostny, tworząc kanały w istocie gąbczastej i wnikając pomiędzy obszary włókniste. MRI jest najbardziej czułym badaniem służącym do wykrywania tych nowotworów. Obrazy DWI umożliwiają wykrycie naciekania szpiku kostnego na wcześniejszym etapie choroby niż inne sekwencje. Wszystkie sekwencje MRI pokazują nieprawidłowy sygnał szpiku kostnego. W obrazach T1-zależnych zazwyczaj występuje jednorodnie niski sygnał, izointensywny w stosunku do mięśni. Większą zmienność sygnału stwierdza się w obrazach STIR, gdzie uwidaczniają się obszary o wysokiej, pośredniej lub niskiej intensywności [18]. Inne godne uwagi cechy obrazu MRI przemawiające za chłoniakiem kości to towarzyszący nacieki okolicznych tkanek miękkich z minimalną destrukcją istoty zbitą kości, wyraźny obrzęk, brak martwicy i krwawienia oraz intensywne wzmocnienie po podaniu dożylnego środka kontrastowego [19].

Prawidłowe, bogatokomórkowe narządy układu limfaticznego (np. śledziona, węzły chłonne i migdałki) fizjologicznie wykazują podwyższony sygnał w obrazach DWI i obniżony na mapie ADC w porównaniu z sąsiadującymi tkankami [20, 21] (ryc. 7), dlatego samo zidentyfikowanie obszaru lub struktury spełniających te dwa kryteria nie zawsze stanowi podstawę podejrzenia chłoniaka. Kluczowa jest w tym przypadku dokładna znajomość anatomii i histologii, by nie interpretować prawidłowego obrazu jako stanu patologicznego i nie narażać pacjentów na niepotrzebną dalszą diagnostykę i niepokoje.

Podsumowanie

Mimo różnorodnej manifestacji klinicznej chłoniaki – niezależnie od lokalizacji – wykazują kilka wspólnych cech w badaniu MRI. Należą do nich: jednorodność sygnału w obrazach T1-zależnych, brak komponenty płynowej w obrębie guza, ograniczenie swobodnej dyfuzji wody oraz intensywne, jednorodne wzmocnienie kontrastowe. Należy jednak pamiętać, że żadna z tych cech, ani nawet ich współwystępowanie, nie jest patognomoniczne dla chłoniaków. Prawidłowa interpretacja MRI i korelacja z obrazem klinicznym mogą przyczynić się do skrócenia ścieżki diagnostycznej pacjentów z chłoniakiem i szybszego włączenia leczenia celowanego.

Piśmiennictwo

- Huang J, Pang WS, Lok V, et al.; NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol*, 2022; 15: 57. doi: 10.1186/s13045-022-01281-9
- Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of Non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel)*, 2021; 9: 5. doi: 10.3390/medsci9010005
- Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. *Radiographics*, 2007; 27: 1335–1354. doi: 10.1148/rg.275065157
- Frapas E. Lymphomas: Basic points that radiologists should know. *Diagn Interv Imaging*, 2013; 94: 131–144. doi: 10.1016/j.diii.2012.11.006
- Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021; 71: 381–406. doi: 10.3322/caac.21693
- Pons-Escoda A, Naval-Baudin P, Velasco R, et al. Imaging of lymphomas involving the CNS: an update-review of the full spectrum of disease with an emphasis on the World Health Organization Classifications of CNS tumors 2021 and hematolymphoid tumors 2022. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2023; 44: 358–366. doi: 10.3174/ajnr.A7795
- Velasco R, Mercadal S, Vidal N, et al.; GELTAMO and GENOSEN group. Diagnostic delay and outcome in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma in Spain: a multicentric study. *J Neurooncol*, 2020; 148: 545–554. doi: 10.1007/s11060-020-03547-z
- Sakata A, Okada T, Yamamoto A, et al. Primary central nervous system lymphoma: is absence of intratumoral hemorrhage a characteristic finding on MRI? *Radiol Oncol*, 2015; 49: 128–134. doi: 10.1515/raon-2015-0007
- Margo CE, Mulla ZD. Malignant tumors of the orbit. *Analysis of the Florida Cancer Registry. Ophthalmology*, 1998; 105: 185–190. doi: 10.1016/s0161-6420(98)92107-8
- Priego G, Majos C, Climent F, Muntane A. Orbital lymphoma: imaging features and differential diagnosis. *Insights Imaging*, 2012; 3: 337–344. doi: 10.1007/s13244-012-0156-1
- Richards H, Ramsden C, Naidoo R, et al. Ocular adnexal lymphomas: a review. *Expert Rev Ophthalmol*, 2017; 12: 133–148. doi: 10.1080/17469899.2017.1280394
- Vogele D, Sollmann N, Beck A, et al. Orbital tumors-clinical, radiologic and histopathologic correlation. *Diagnostics (Basel)*, 2022; 12: 2376. doi: 10.3390/diagnostics12102376
- Schmitz R, Ceribelli M, Pittaluga S, et al. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014; 4: a014282. doi: 10.1101/cshperspect.a014282
- Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights Imaging*, 2019; 10: 56. doi: 10.1186/s13244-019-0733-7
- Siddiqui SH, Thakral B, Aakash F, et al. From the archives of MD Anderson Cancer Center: Sporadic Burkitt lymphoma with a complex karyotype and SOX11 expression. *Ann Diagn Pathol*, 2023; 66: 152182. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152182
- Karaosmanoglu AD, Uysal A, Onur MR, et al. Primary lymphomas of the intraabdominal solid organs and the gastrointestinal tract: spectrum of imaging findings with histopathological confirmation. *Abdom Radiol (NY)*, 2019; 44: 2988–3005. doi: 10.1007/s00261-019-02100-5
- Derinkuyu BE, Boyuna Ö, Öztunalı Ç, et al. Imaging features of Burkitt lymphoma in pediatric patients. *Diagn Interv Radiol*, 2016; 22: 95–100. doi: 10.5152/dir.2015.15211
- Murphey MD, Kransdorf MJ. Primary musculoskeletal lymphoma. *Radiol Clin North Am*, 2016; 54: 785–795. doi: 10.1016/j.rcl.2016.03.008
- Steffner RJ, Jang ES, Danford NC. Lymphoma of bone. *JBJS Rev*, 2018; 6: e1. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00006
- Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal Radiol*, 2011; 40: 665–681. doi: 10.1007/s00256-011-1106-6
- Donners R, Yiin RSZ, Koh DM, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI in lymphoma-comparison of global apparent diffusion coefficient histogram parameters for differentiation of diseased nodes of lymphoma patients from normal lymph nodes of healthy individuals. *Quant Imaging Med Surg*, 2021; 11: 3549–3561. doi: 10.21037/qims-21-50



WYSTĘPOWANIE CZYNNIKÓW RYZYKA CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH WŚRÓD KIEROWNICZEJ KADRY WOJSKA – ANALIZA EPIDEMIOLOGICZNA I IMPLIKACJE PROFILAKTYCZNE



Prevalence of cardiovascular disease risk factors
among military senior officers – an epidemiological
analysis and preventive implications

Bartłomiej Marek Gawron, Grzegorz Gerard Gielera

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Polska

Bartłomiej Marek Gawron –  0009-0004-6080-4462

Grzegorz Gerard Gielera –  0000-0002-6239-7918

Streszczenie

Wprowadzenie i cel: Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają główną przyczyną zgonów na świecie, także w Polsce, gdzie stanowią 35% całkowitej śmiertelności. Wysoka częstość występowania czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, otyłość i przewlekły stres, jest szczególnie widoczna w populacji żołnierzy. Kadra kierownicza wojska, z uwagi na charakter pracy, może być szczególnie narażona na te zagrożenia. Celem badania była ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wśród kierowniczej kadry wojska oraz określenie potencjalnych działań profilaktycznych zmniejszających ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. **Materiał i metody:** Przeprowadzono retrospektywną analizę danych z dokumentacji medycznej żołnierzy, obejmującą wyniki badań laboratoryjnych, pomiary ciśnienia tętniczego, BMI oraz kwestionariusz zdrowotny. Badana grupa liczyła 34 oficerów (100% mężczyzn) w wieku 40–58 lat (średnia $51 \pm 4,2$ roku). **Wyniki:** Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 54% badanych, z czego 23% miało II lub III stopień tego schorzenia. Nadwagę lub otyłość ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) stwierdzono u 83% uczestników. Hipercholesterolemię ($>115 \text{ mg/dl LDL}$) rozpoznano u 65%, a 68% miało podwyższony poziom cholesterolu nie-HDL ($>130 \text{ mg/dl}$). Wysokie lub bardzo wysokie 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego (według SCORE2) występowało u 62% oficerów. **Wnioski:** Kadra kierownicza wojska charakteryzuje się wysokim rozpowszechnieniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego, otyłości i zaburzeń lipidowych. Wyniki wskazują na konieczność wdrożenia programów profilaktycznych, obejmujących edukację zdrowotną, strategię redukcji stresu oraz wsparcie w zakresie zmiany stylu życia, co może przyczynić się do poprawy zdrowia i zdolności operacyjnej sił zbrojnych.

Abstract

Introduction and objective: Cardiovascular diseases remain the leading cause of death worldwide, including in Poland, where they account for 35% of total mortality. A high prevalence of risk factors such as hypertension, hypercholesterolemia, obesity, and chronic stress is particularly evident among military personnel. Due to the nature of their work, senior military officers may be especially vulnerable to these health threats. The aim of the study was to assess cardiovascular risk factors among senior military officers and identify potential preventive measures to reduce the risk of cardiovascular events. **Materials and methods:** A retrospective analysis of medical records of military personnel, including laboratory findings, blood pressure measurements, BMI, and a health questionnaire. The study group consisted of 34 officers (100% male) aged 40–58 years (mean 51 ± 4.2 years). **Results:** Hypertension was diagnosed in 54% of participants, with 23% having stage II or III hypertension. Overweight or obesity ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) was present in 83% of participants. Hypercholesterolemia ($LDL >115 \text{ mg/dL}$) was found in 65%, while elevated non-HDL cholesterol levels ($>130 \text{ mg/dL}$) in 68% of participants. A high or very high 10-year cardiovascular event risk (based on SCORE2) was observed in 62% of officers. **Conclusions:** Senior military officers exhibit a high prevalence of cardiovascular risk factors, including hypertension, obesity, and lipid disorders. The findings highlight the need to implement preventive programs, including health education, stress reduction strategies, and lifestyle modification support, which may contribute to improved health and operational readiness of the armed forces.

Słowa kluczowe: otyłość; czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; epidemiologia wojskowa; profilaktyka zdrowotna; hipercholesterolemia

Keywords: obesity; cardiovascular risk factors; military epidemiology; health prevention; hypercholesterolemia

DOI 10.53301/lw/203013

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.02.2025

Zaakceptowano do druku: 17.03.2025

Autor do korespondencji:

Bartłomiej Marek Gawron

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: bgawron@wim.mil.pl**Wstęp**

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular diseases*, CVD) niezmiennie stanowią główną przyczyną zgonów na świecie, a ich występowanie w Polsce utrzymuje się na szczególnie niepokojącym poziomie. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w latach 2020–2021 zgony z powodu tych schorzeń stanowiły 35% całkowitej śmiertelności, wyprzedzając nowotwory (20%) [1, 2]. Do najistotniejszych, naukowo potwierdzonych czynników ryzyka CVD należą m.in. hipercholesterolemia, przewlekły stres, nikotynizm, nadciśnienie tętnicze oraz otyłość, które są szeroko rozpowszechnione w populacji polskiej [3].

Podobne tendencje obserwuje się wśród polskiego personelu wojskowego, gdzie czynniki ryzyka CVD są alarmująco częste. Wyniki badania MIL-SCORE, przeprowadzonego w grupie 6,5 tys. żołnierzy, wykazały wysoki odsetek przypadków nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii oraz otyłości [4]. European Society of Cardiology (ESC) klasyfikuje Polskę jako kraj wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a wskaźnik śmiertelności z powodu chorób układu krążenia jest niemal dwukrotnie wyższy niż średnia dla państw Unii Europejskiej [5, 6].

Szczególną grupą w wojsku, wymagającą uwagi, stanowi kadra kierownicza. Dowódcy wojskowi są narażeni na wysoki poziom przewlekłego stresu, który w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami lipidowymi i otyłością stanowi istotne zagrożenie dla ich zdrowia. Badania wskazują, że u ponad 50% oficerów stwierdza się nieprawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, a 62% znajduje się w grupie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w perspektywie 10-letniej. Stan zdrowia tej grupy ma kluczowe znaczenie dla funkcjonowania sił zbrojnych oraz gotowości operacyjnej.

Celem niniejszego badania była kompleksowa ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wśród kadry kierowniczej wojska, identyfikacja kluczowych zagrożeń oraz opracowanie rekomendacji dotyczących organizacji programów profilaktycznych, których wdrożenie może przyczynić się do zmniejszenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych oraz poprawy długoterminowej kondycji zdrowotnej i zdolności operacyjnej sił zbrojnych.

Metodyka badania

Badanie miało charakter retrospektywnej analizy danych pochodzących z dokumentacji medycznej polskich żołnierzy zajmujących stanowiska kierownicze. Ze względu na specyfikę ich pracy grupa ta jest szczególnie narażona na przewlekły stres zawodowy.

Dane zebrano w ramach akcji profilaktycznej przeprowadzonej wśród ochotników w 2023 roku w Wojskowym

Instytucie Medycznym. Kryteriami włączenia do badania były: pełnienie funkcji kierowniczej w strukturach wojskowych oraz wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. Żołnierze zostali poddani kompleksowej ocenie stanu zdrowia, obejmującej:

- standardowe badania laboratoryjne, w tym ocenę profilu lipidowego (cholesterol całkowity, LDL, HDL, triglicerydy) oraz poziomu glukozy na czczo;
- ustrukturyzowane badanie ankietowe, obejmujące wywiad chorobowy, wywiad rodzinny oraz informacje dotyczące palenia tytoniu;
- pomiary antropometryczne, w tym wzrost, masa ciała oraz obliczenie wskaźnika BMI;
- pomiary hemodynamiczne, w tym pomiar ciśnienia tętniczego zgodnie z wytycznymi ESC.

Dane poddano analizie statystycznej, z uwzględnieniem porównania wyników między uczestnikami o różnym poziomie ryzyka sercowo-naczyniowego.

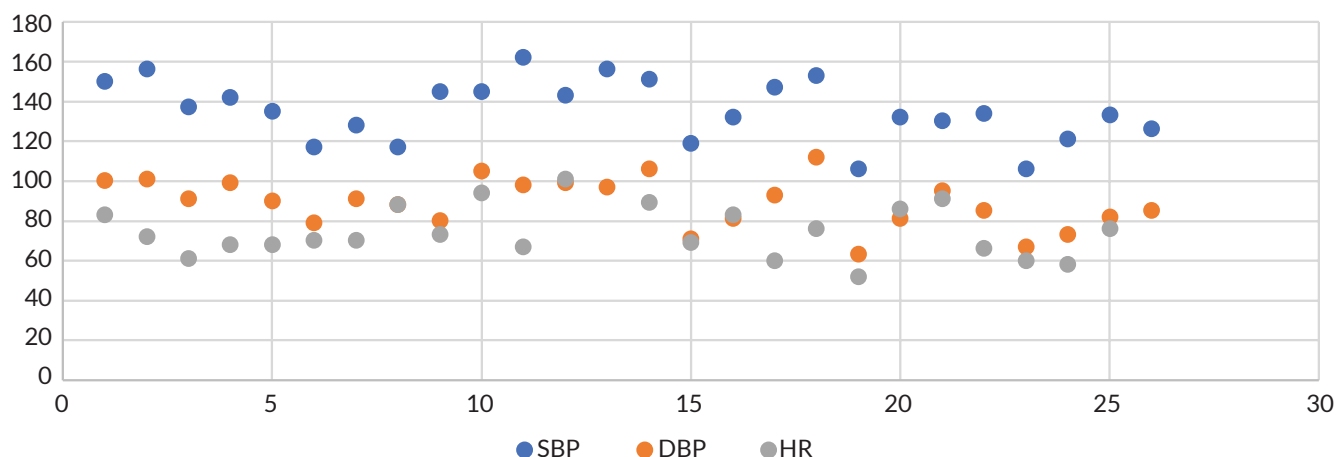
Wyniki

Badana grupa składała się z mężczyzn w wieku od 40 do 58 lat (średnia: $51 \pm 4,2$ roku) (tab. 1). Analiza danych z kwestionariusza wywiadu chorobowego wykazała, że u 35,3% badanych ($n = 12$) wcześniej zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze, u 2,9% ($n = 1$) cukrzycę typu 2, a u 11,8% ($n = 4$) hipercholesterolemię. Istotnym elementem badania była również ocena wywiadu rodzinnego w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego – ich występowanie potwierdziło 26% respondentów. Zgłaszane obciążenia rodzinne obejmowały przypadki choroby wieńcowej, incydentów naczyniowo-mózgowych oraz nadciśnienia tętniczego wśród krewnych pierwszego stopnia.

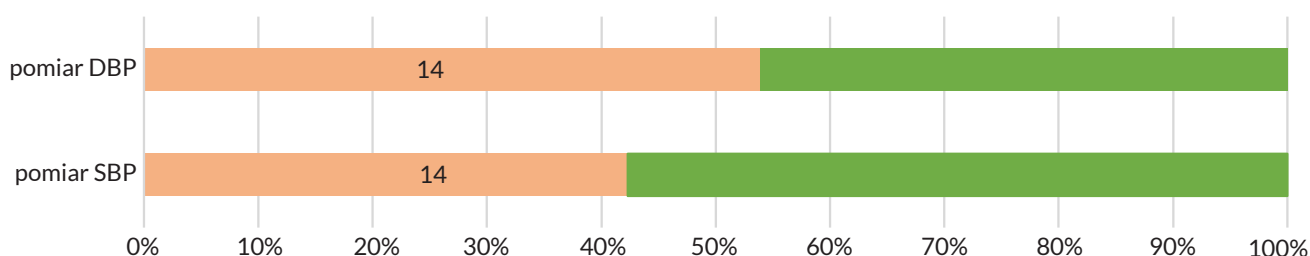
Analiza pomiarów ciśnienia tętniczego wykonanych podczas wizyty badawczej wykazała nieprawidłowe wartości u ponad 50% osób, u których wykonano pomiary (ryc. 1, ryc. 2). W ramach stratyfikacji zaobserwowanych zaburzeń hemodynamicznych, u jednego badanego zarejestrowano wartości odpowiadające nadciśnieniu tętniczemu III stopnia ($\geq 180/110$ mmHg), natomiast u pięciu uczestni-

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Charakterystyka	n	%
Płeć (mężczyźni/kobiety)	34/0	100/0
Średni wiek (lata)	51 (40–58)	-
Historia nadciśnienia tętniczego	12	35
Historia cukrzycy	1	3
Historia hipercholesterolemii	4	12
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych	9	26



Rycina 1. Wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego i tętna w trakcie wizyty. SBP (ang. *systolic blood pressure*) – ciśnienie skurczowe; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) – ciśnienie rozkurczowe; HR (*heart rate*) – częstość rytmu serca



Rycina 2. Liczba nieprawidłowych pomiarów ciśnienia w trakcie wizyty. DBP (ang. *diastolic blood pressure*) – ciśnienie rozkurczowe; SBP (ang. *systolic blood pressure*) – ciśnienie skurczowe

ków stwierdzono wartości klasyfikujące się do rozpoznania jako nadciśnienie tętnicze II stopnia (160–179/100–109 mmHg), zgodnie z wytycznymi ESC (tab. 2) [7].

Analiza parametrów antropometrycznych wykazała, że prawidłową masę ciała (BMI 18,5–24,9 kg/m²) miało jedynie 14,7% badanych ($n = 5$) (tab. 3). Rozkład nieprawidłowych wartości wskaźnika masy ciała w badanej populacji był następujący: nadwagę (BMI 25,0–29,9 kg/m²) stwierdzono u 50% uczestników ($n = 17$), otyłość I stopnia (BMI 30,0–34,9 kg/m²) u 23% ($n = 8$), a otyłość II stopnia (BMI 35,0–39,9 kg/m²) u 10% badanych ($n = 3$). Zaobserwowana dystrybucja zaburzeń masy ciała wskazuje na znaczące rozpowszechnienie w badanej grupie zawodowej nadwagi i otyłości, co może stanowić istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Analiza rozpowszechnienia uzależnienia od nikotyny w badanej populacji wykazała, że częstość występowania tego behawioralnego czynnika ryzyka sercowo-naczy-

niowego kształtowała się na poziomie 11,8% ($n = 4$), zatem była stosunkowo niska.

W ramach protokołu badawczego u wszystkich uczestników przeprowadzono kompleksową ocenę parametrów gospodarki lipidowej oraz metabolizmu węglowodanów,

Tabela 2. Wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego w trakcie wizyty

Parametr	Wartość	
Średnie wartości ciśnienia skurczowego	135,5 ± 14,97 mmHg	
Średnie wartości ciśnienia rozkurczowego	88,9 ± 12,2 mmHg	
Klasyfikacja ciśnienia krwi		
	<i>n</i>	% ($n = 26$)
Ciśnienie skurczowe ≥140 mmHg	11	42
Ciśnienie rozkurczowe ≥90 mmHg	14	54
Nadciśnienie tętnicze I stopnia	8	31
Nadciśnienie II stopnia	5	19
Nadciśnienie III stopnia	1	4

Tabela 3. Wyniki pomiarów BMI żołnierzy

Kategoria BMI	Zakres BMI (kg/m ²)	Liczba osób ($n = 30$)	%
Prawidłowa masa ciała	18,5–24,99	5	17
Nadwaga	25–29,99	15	50
Otyłość I stopnia	30–34,99	7	23
Otyłość II stopnia	35–39,99	3	10

Tabela 4. Wyniki badań laboratoryjnych przeprowadzonych wśród badanych

Parametr	Wartość	n	%
Liczba badanych z prawidłowymi wyniki lipidogramu i glukozy na czczo		4	12
LDL (mg/dl)	<55	2	6
	55-69	1	3
	70-99	3	9
	100-115	6	18
	>115	22	65
Średnia wartość LDL (mg/dl)	131,2		
Nie-HDL (mg/dl)	<85	3	9
	85-99	3	9
	100-129	5	15
	≥130	23	68
Średnia wartość nie-HDL (mg/dl)	154,1		
Trójglicerydy (TG, mg/dl)	<150	23	67
	150-199	6	18
	200-499	4	12
	>500	1	3
Średnia wartość TG (mg/dl)	156,6		
Glukoza na czczo (mg/dl)	<100	27	79
	100-125	6	18
	126-199	1	3
	≥200	0	0
Średnia wartość glukozy (mg/dl)	94,2		
LDL (ang. <i>low density lipoprotein</i>) – lipoproteina o małej gęstości; HDL (ang. <i>high density lipoprotein</i>) – lipoproteiny o wysokiej gęstości, TG – trójglicerydy			

w tym oznaczenie stężenia glukozy na czczo (tab. 4). Analiza uzyskanych wyników wykazała, że jedynie 11,8% badanych ($n = 4$) miało prawidłowe wartości wszystkich oznaczanych parametrów biochemicznych. Profil lipidowy oceniano na podstawie zindywidualizowanych wartości referencyjnych, uwzględniających stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego poszczególnych uczestników badania [5].

Szczegółowa analiza parametrów lipidowych wykazała istotne nieprawidłowości w badanej populacji. U 65% badanych ($n = 22$) stwierdzono stężenie cholesterolu LDL przekraczające 115 mg/dl, co stanowi wartość progową dla kategorii niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto, u 68% badanych ($n = 23$) odnotowano podwyższone stężenie cholesterolu nie-HDL (>130 mg/dl), przekraczające wartość referencyjną dla grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Analiza całkowitego 10-letniego ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych (zakończonych i niezakończonych zgonem), przeprowadzona z wykorzystaniem zaktualizowanych algorytmów SCORE2, ujawniła niepokojący profil ryzyka w badanej populacji. Tylko 38% uczestników ($n = 13$) zakwalifikowano do kategorii niskiego lub umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 5). U pozostałych 62% badanych ($n = 21$) stwierdzono wysokie lub bardzo wysokie ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w perspektywie 10-letniej [5].

Dyskusja

Przeprowadzona analiza epidemiologiczna wykazała istotne rozpowszechnienie zarówno modyfikowalnych, jak i niemodyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie oficerów. Szczególną uwagę zwraca fakt, że ze względu na specyfikę realizowa-

Tabela 5. 10-letnie ryzyko epizodów chorób sercowo-naczyniowych (zakończonych i niezakończonych zgonem), obliczone w badanej grupie według Score2

Grupa wiekowa	Niskie lub umiarkowane ryzyko CVD (<2,5%; <5%)	Wysokie ryzyko CVD (2,5-7,5%; 5-10%)	Bardzo wysokie ryzyko CVD (≥7,5%; ≥10%)
<50 lat	5 (42%)	2 (17%)	1 (8%)
50-69 lat	5 (50%)	10 (45%)	2 (9%)
Suma	10 (38%)	12 (46%)	4 (15%)
CVD (ang. <i>cardiovascular diseases</i>) – choroby sercowo-naczyniowe, Score2 – narzędzia oceny ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat			

nych zadań służbowych, grupa ta jest *a priori* narażona na przewlekły stres psychiczny, będący uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Kumulacja przewlekłego stresu zawodowego z dodatkowymi, zidentyfikowanymi w badaniu czynnikami ryzyka może prowadzić do przyspieszenia procesów aterosklerozy oraz zwiększonej podatności na incydenty sercowo-naczyniowe w tej grupie zawodowej. Obserwacje te wskazują na konieczność wdrożenia dedykowanych programów profilaktycznych, obejmujących zarówno interwencje ukierunkowane na modyfikację klasycznych czynników ryzyka, jak i strategię zarządzania stresem zawodowym.

Szczegółowa analiza parametrów hemodynamicznych ujawniła istotną rozbieżność między deklarowanym a faktycznym rozpowszechnieniem nadciśnienia tętniczego. Podczas gdy w kwestionariuszu zdrowotnym 35% respondentów zadeklarowało występowanie tego schorzenia (tab. 1), pomiary wykonane podczas wizyty badawczej wykazały nieprawidłowe wartości ciśnienia tętniczego u 54% uczestników, z czego u 23% stwierdzono wartości odpowiadające nadciśnieniu II i III stopnia (tab. 2). Porównanie uzyskanych wyników z danymi z badania MIL-SCORE wskazuje na niższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego w badanej kohorcie w zestawieniu z odpowiadającymi kategoriami wiekowymi – 63,5% w grupie 41–50 lat oraz 68% w grupie >50 lat [4]. Rozpatrując to zagadnienie w szerszej, międzynarodowej perspektywie, można zauważyć, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego w polskich siłach zbrojnych jest znacząco wyższa niż w armiach sojuszników. W siłach zbrojnych USA nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 5% żołnierzy, natomiast w armii francuskiej, gdzie średnia wieku badanych była nieco wyższa niż w grupie MIL-SCORE, odsetek ten wynosił jedynie 2% [8, 9].

Analiza parametrów antropometrycznych ujawniła niepokojący rozkład masy ciała w badanej populacji (tab. 3). Prawidłową masę ciała stwierdzono jedynie u 17% uczestników, podczas gdy nadwaga dotyczyła 50%, a otyłość 33% (średnie BMI: 28,6 kg/m²). Częstość występowania otyłości w tej grupie jest porównywalna z populacją ogólną USA (33,6%), ale znacząco przewyższa wskaźniki raportowane w siłach zbrojnych USA (18%), w kohorcie MIL-SCORE (14,1%) oraz armii francuskiej (10%).

Ocena parametrów metabolicznych wykazała prawidłowe wartości lipidogramu i glikemii na czczo jedynie u 12% badanych, co świadczy o wysokim ryzyku rozwoju miażdżycy oraz powikłań sercowo-naczyniowych (tab. 4). Szczegółowa analiza profilu lipidowego ujawniła podwyższone stężenie cholesterolu LDL (>115 mg/dl) u 65% uczestników, hipertrójglicydemię (>150 mg/dl) u 33%, a podwyższone stężenie cholesterolu nie-HDL (>130 mg/dl) u 68% badanych.

Pozytywnym aspektem jest relatywnie niska częstość występowania nikotynizmu w badanej populacji (około 10%), co stanowi wynik korzystniejszy w porównaniu z danymi z badania MIL-SCORE (46,2%) oraz wskaźnikami raportowanymi w innych formacjach wojskowych (USA: 19,9%, Niemcy: 25%). Wśród polskich pilotów odsetek ten wynosi jedynie 10,5% [10]. Zgodnie z danymi

CBOS z 2019 roku odsetek palaczy w populacji ogólnej spadł w latach 2012–2019 z 31% do 26%, a wśród mężczyzn z 40% do 31% [11]. Dodatkowo rozpowszechnienie palenia jest skorelowane z poziomem wykształcenia – w grupie osób z wykształceniem zawodowym odsetek palaczy wynosi 33%, podczas gdy wśród osób z wykształceniem wyższym jedynie 17%. W grupie specjalistów i kadry kierowniczej palenie tytoniu deklaruje 15% badanych. Obserwowane tendencje są zgodne z ogólnopolskim trendem spadkowym w zakresie nikotynizmu, szczególnie widocznym wśród osób z wyższym wykształceniem oraz kadry kierowniczej.

Analiza epidemiologiczna raportów zdrowotnych personelu wojskowego NATO ujawnia też istotne różnice w występowaniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego między pilotami a pozostałymi żołnierzami [10, 12–14]. Wśród pilotów wojskowych odsetek osób z nadwagą i otyłością (40,8%) jest niższy niż w całej populacji żołnierzy, gdzie przekracza 50%. Podobnie nadciśnienie tętnicze rzadziej występuje u pilotów (14,7%) niż wśród pozostałych żołnierzy (29,5%). Odmienną sytuację obserwuje się w przypadku hipercholesterolemii – jej częstość wśród pilotów wynosi 53,9%, podczas gdy w pozostałej populacji wojskowej jest znacznie niższa (24,4%). Wskaźnik palenia tytoniu utrzymuje się na porównywalnym poziomie, choć wśród pilotów obserwuje się nieznaczną tendencję wzrostową (31,7%).

Analizując te różnice, można wskazać kilka czynników determinujących taki rozkład, które powinny zostać uwzględnione przy opracowywaniu rekomendacji dotyczących warunków i organizacji modelu profilaktyki kardiologicznej w wojsku. Piloci poddawani są bardziej rygorystycznej selekcji zdrowotnej oraz regularnym, szczegółowym badaniom kontrolnym, co sprzyja wcześniejszej diagnostyce i leczeniu zaburzeń metabolicznych. Charakter ich pracy wiąże się jednak z wysokim poziomem stresu, który może prowadzić do niekorzystnych zmian w profilu lipidowym, zwiększając ryzyko hipercholesterolemii. Istotnym czynnikiem różnicującym jest także wiek i doświadczenie – starsi piloci (powyżej 45–50 lat) rzadziej wykazują kumulację czynników ryzyka, co może świadczyć o większej świadomości zdrowotnej oraz skuteczniejszych strategiach prewencyjnych [13, 14].

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe wśród pilotów wojskowych zostało również ocenione przez badaczy Niemieckiego Instytutu Medycyny Lotniczej w Kolonii, którzy zastosowali skalę PROCAM dostosowaną do niemieckiej populacji. Wyniki wykazały, że całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe było niższe w tej grupie niż w populacji ogólnej Niemiec – wysokie (≥5%) stwierdzono u 0,8% badanych, a bardzo wysokie (≥10%) u 0,1% [11]. Ryzyko to było również znacznie niższe niż w grupie polskich żołnierzy. Podobne obserwacje odnotowano w badaniach przeprowadzonych wśród personelu lotniczego NATO, które podkreślają skuteczność dedykowanych programów edukacyjnych i monitoringu zdrowotnego w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

W celu oceny całkowitego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród badanych oficerów zastosowano tabele ryzyka SCORE2, przeznaczone dla populacji wysokiego ryzyka. U 38% stwierdzono ryzyko niskie lub

umiarkowane (<5%), u 46% wysokie ($\geq 5\%$), a u 15% bardzo wysokie ($\geq 10\%$) (tab. 5). Dla porównania, w badaniu MIL-SCORE, wśród żołnierzy tej samej kategorii wiekowej ocenianych przy użyciu skali PoSCORE 2015, ryzyko niskie lub umiarkowane dotyczyło 93,5%, wysokie 5,5%, a bardzo wysokie 1% uczestników [4].

Ograniczenia pracy

Badanie ma charakter retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pochodzącej z badań profilaktycznych przeprowadzonych wśród ochotników. Uczestnikami byli oficerowie zajmujący stanowiska kierownicze, a średnia wieku badanych wynosiła 51 lat. W związku z tym wyniki analizy mogą odnosić się wyłącznie do tej grupy i nie powinny być ekstrapolowane na całą populację żołnierzy.

Istotnym ograniczeniem była niepełność danych zawartych w dokumentacji medycznej oraz brak standaryzacji pomiarów ciśnienia tętniczego (np. brak informacji o stosowanych urządzeniach i warunkach pomiaru), co mogło wpłynąć na dokładność uzyskanych wyników. Dodatkowo, liczebność badanej grupy była stosunkowo niewielka, co ogranicza możliwość uogólniania wyników.

Ocena budowy ciała opierała się na wskaźniku BMI, który, choć szeroko stosowany w medycynie, nie zawsze pozwala właściwie odróżnić nadwagę od zwiększonej masy mięśniowej. Ma to szczególne znaczenie w przypadku osób aktywnych fizycznie, co potwierdzają wcześniejsze analizy Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej [10].

Podsumowanie

Przeprowadzone badanie dostarczyło istotnych danych z zakresu zdrowia publicznego, dotyczących występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w wyselekcjonowanej grupie polskich oficerów pełniących funkcje kierownicze.

Uzyskane wyniki wskazują na konieczność wdrożenia w Siłach Zbrojnych kompleksowych programów profilaktycznych. Kluczowe znaczenie mają regularne badania przesiewowe oraz podnoszenie świadomości kadry w zakresie zasad zdrowego stylu życia, kształtowania budowania nawyków i utrzymywania motywacji do ich stosowania w praktyce służby wojskowej. Istotne jest także dostosowanie interwencji dietetycznych i treningowych do specyfiki zawodowej oficerów. Działania prewencyjne powinny obejmować indywidualnie dostosowane strategie żywieniowe, odpowiednio zaplanowane formy aktywności fizycznej oraz – w uzasadnionych przypadkach – farmakologiczną kontrolę zaburzeń metabolicznych.

Dane podkreślają potrzebę dalszych badań prospektywnych mających na celu ocenę skuteczności wdrożonych interwencji profilaktycznych oraz ich wpływu na długoterminowe rokowanie w tej grupie zawodowej. Zaleca się analizę wskaźników obejmujących zmiany w profilu lipidowym, stabilizację ciśnienia tętniczego, redukcję masy ciała oraz poprawę wydolności fizycznej. Jednocześnie, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z postępu technologicznego, w pełni uzasadnione wydaje się opracowanie i wdrożenie teleinformatycznych narzędzi do

gromadzenia, przetwarzania i analizy czynników ryzyka zdrowotnego (behawioralnych, metabolicznych i środowiskowych). Takie rozwiązania mogą wspierać edukację, promocję zdrowego stylu życia oraz monitorowanie stanu zdrowia i stopnia realizacji zaleceń prozdrowotnych. Dodatkowe uwzględnienie poziomu biomarkerów stresu oraz subiektywnej oceny jakości życia pozwoliłoby na dokładniejszą ocenę skuteczności podejmowanych działań prewencyjnych.

Piśmiennictwo

1. The Lancet. Cardiovascular diseases – Level 2 cause. Lancet, 2020 Oct 17; 396. Available from: <https://www.thelancet.com>
2. Główny Urząd Statystyczny. Umieralność w 2021 roku. Zgony według przyczyn – dane wstępne. Warszawa: GUS; 2022. Available from: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/umieralnosc-w-2021-roku-zgony-wedlug-przyczyn-dane-wstepne%2C10%2C3.html> (access: 16.05.2024)
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet, 2004; 364: 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
4. Gielerak G, Krzesiński P, Piotrowicz K, et al. The prevalence of cardiovascular risk factors among Polish soldiers: the results from the MIL-SCORE program. Cardiol Res Pract, 2020; 2020: 3973526. doi: 10.1155/2020/3973526
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J, 2021; 42: 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: Eur Heart J, 2022; 43: 4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458
6. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. Kardiolog, 2015; 73: 958–961. doi: 10.5603/KP.2015.0182
7. McEvoy JW, Smith A, Johnson B, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J, 2024; 45: 3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178
8. Shrestha A, Ho TE, Vie LL, et al. Comparison of cardiovascular health between US Army and civilians. J Am Heart Assoc, 2019; 8: e009056. doi: 10.1161/JAHA.118.009056
9. Quertier D, Goudard Y, Goin G, et al. Overweight and obesity in the French Army. Mil Med, 2022; 187: e99–e105. doi: 10.1093/milmed/usaa369
10. Gaździńska A, Gaździński S, Jagielski P, et al. Body composition and cardiovascular risk: a study of Polish military flying personnel. Metabolites, 2023; 13: 1102. doi: 10.3390/metabo13101102
11. Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS). Palenie papierosów. Komunikat z badań nr 104/2019. CBOS, 2019
12. Sammito S, Güttler N. Cardiovascular risk profiles in German Air Force pilots. BMJ Mil Health, 2023; 169: 176–180. doi: 10.1136/bmjilitary-2020-001608
13. Maculewicz E, Pabin A, Kowalczyk K, et al. Endogenous risk factors of cardiovascular diseases (CVDs) in military professionals with a special emphasis on military pilots. J Clin Med, 2022; 11: 4314. doi: 10.3390/jcm11154314
14. Grósz A, Tóth E, Péter I. A 10-year follow-up of ischemic heart disease risk factors in military pilots. Mil Med, 2007; 172: 214–219. doi: 10.7205/milmed.172.2.214a



PRZYCZYNEK DO DZIEJÓW OŚRODKA ZDROWIA PAŃSTWOWEJ WYTWÓRNI UZBROJENIA – FABRYKI BRONI W RADOMIU (1925–1942)

Contribution to the history of the Health Center
of the State Armament Factory – Weapons Factory
in Radom (1925–1942)



Robert Wiraszka

Poradnia Onkologiczna, NZOZ ENDOMED, Prywatne Centrum Diagnostyki i Terapii Schorzeń Przewodu Pokarmowego, Radom, Polska

Robert Wiraszka –  0000-0003-3514-7806

Streszczenie

Na temat powstałej w 1925 roku w Radomiu Państwowej Wytwórni Uzbrojenia – Fabryki Broni napisano dotychczas wiele monografii i opracowań, jednak żadna z tych prac nie podjęła tematu zabezpieczenia zdrowotnego pracowników zakładu w sposób kompleksowy. Nie zachowała się również żadna oryginalna dokumentacja źródłowa, która pozwoliłaby odtworzyć skład personelu, lokalizację Ośrodka na terenie fabryki czy strukturę urazów i zachorowań. Aby wypełnić tę lukę, przeprowadzono kwerendę w Archiwum Państwowym w Radomiu. Poszukiwanych informacji nie odnaleziono jednak w aktach dotyczących samej fabryki. Pojedyncze dane można znaleźć dopiero przeglądając teczki tematycznie zbieżne, dotyczące fachowego personelu medycznego, innych placówek medycznych czy też księgi Zarządzeń Dyrektora Ubezpieczalni Społecznej w Radomiu z okresu II wojny światowej. Z powyższych przesłanek wynika przyczynkowski charakter pracy. Opracowanie niniejsze, przybliżając dzieje lokalnej społeczności, jaką był Ośrodek Zdrowia Fabryki Broni, staje się przyczynkiem do lepszego poznania jednego z aspektów wojskowej służby zdrowia.

Abstract

A number of monographs and studies have been written so far about the Radom State Armament Factory – Weapons Factory, which was established in 1925, but none of these works has comprehensively addressed the subject of health support for the factory's employees. Also, no original source documentation has survived that would allow for the reconstruction of the staff composition, the location of the Center within the factory premises or the structure of injuries and illnesses. To address this gap, research was conducted in the Radom State Archives. The requested information, however, is not contained in the factory's files. Isolated details can only be found by reviewing thematically related folders on professional medical personnel, other medical institutions or in the order books of the Director of the Radom Social Insurance Company from the World War II period. The causal nature of the work is evident from the premises outlined above. This study, which takes a closer look at the history of the Armament Factory Health Center, which should be considered a local community, contributes to a deeper understanding of one of the aspects of military health care.

Słowa kluczowe: II wojna światowa; Radom; ośrodek zdrowia; fabryka broni

Keywords: World War II; Radom; health center; weapons factory

DOI 10.53301/lw/202622

Praca wpłynęła do Redakcji: 01.01.2025

Zaakceptowano do druku: 05.03.2025

Autor do korespondencji:

Robert Wiraszka
Poradnia Onkologiczna, NZOZ ENDOMED,
Prywatne Centrum Diagnostyki i Terapii Schorzeń
Przewodu Pokarmowego,
ul. Kilińskiego 6, 26-600 Radom
e-mail: rhwiraszka@gmail.com

Wstęp

Nie zachowało się wiele informacji na temat organizacji lokalowej i kadrowej zabezpieczenia zdrowotnego w radomskiej Państwowej Wytwórni Uzbrojenia – Fabryce Broni (PWU-FB) w okresie działalności zakładowego Ośrodka Zdrowia, czyli w latach 1925–1942. W wydanej w 1975 r. broszurze podano jedynie krótką informację, że *małe ambulatorium mieściło się w budynku administracyjnym*, jednak bez wskazania liczby pomieszczeń czy składu personelu. W dalszej części opracowania czytamy: *Dopiero od 1935 r. fundusze uzyskane ze składek pracowników (5%) świadczonych na rzecz Kasy Chorych użyto na adaptację dla potrzeb służby zdrowia budynku przy ul. Słonecznej 10 (obecnie 1905 Roku). Kierownikiem tego Ośrodka został Dr Franciszek Waga. Fundusze te przeznaczono także na budowę szpitala przy ul. Narutowicza, który został oddany do użytku w 1937 r., jako centralny obiekt dla pokrewnych zakładów w Radomiu, Pionkach i Skarżysku. Szpital posiadał trzy oddziały: internistyczny, chirurgiczny i ginekologiczny oraz cztery przychodnie: chirurgiczną, laryngologiczną, okulistyczną i ginekologiczną. Był to, jak na owe czasy, najnowocześniejszy i najlepiej wyposażony szpital w Radomiu. W 1945 r. obiekt ten przejęło Wojsko Polskie, a od 1950 – miejska służba zdrowia [1].* Wbrew tej informacji szpital przy ul. Narutowicza nie był placówką Fabryki Broni i pokrewnych zakładów zbrojeniowych. Powstanie tego szpitala, noszącego nazwę Szpitala Garnizonowego, zarządził z dniem 1 sierpnia 1937 r., rozkazem Departamentu Dowództwa Ogólnego 3625 (Organizacyjny, Tajny) minister spraw wojskowych [2]. Budynek szpitala, oddany do użytku w 1937 roku, został oficjalnie otwarty w lokalizacji przy ul. Narutowicza, 25 kwietnia 1938 r. [3]. Podobnie skąpe informacje o organizacji ochrony zdrowia w zakładzie znajdujemy także w innych źródłach [4].

Wróćmy zatem do Ośrodka Zdrowia PWU-FB. Autorzy opracowania z 1975 r. podali, że osobny budynek placówki został otwarty w 1935 roku. W tym samym roku miejscowa prasa donosiła: *Cztery wielkie fabryki przemysłu wojennego: wytwórnia prochu w Pionkach, wytwórnia broni w Radomiu, fabryka broni i rakieciarnia w Skarżysku-Kamiennej z dniem 1 kwietnia zostaną wyłączone z Ubezpieczalni Społecznej. Fabryki te zorganizują własny system ubezpieczenia na wypadek choroby i niezdolności do pracy. Również ubezpieczenie emerytalne pracowników umysłowych i robotników, ubezpieczenia od wypadków i Fundusz Pracy fabryki te przyjmują na własny rachunek. Wskutek tego radomska Ubezpieczalnia Społeczna traci przez to*

46. Dom przy ul. Słonecznej Nr. 4.	— murowany.
47. Drwalki przy ul. Słonecznej Nr. 4.	— murowane.
48. Dom przy ul. Słonecznej Nr. 6.	— drewniany.
49. Drwalki przy ul. Słonecznej Nr. 6.	— drewniane.
50. Ustęp	— murowany.
51. Drwalki przy ul. Słonecznej Nr. 8.	— drewniane.
52. Dom przy ul. Słonecznej Nr. 8.	— drewniany.
53. Dom przy ul. Słonecznej Nr. 10.	— murowany.
54. Oficyna przy ul. Słonecznej Nr. 10	— murowana.
55. Drwalki przy ul. Słonecznej Nr. 10	— murowane.
56. Budki warownicze stałe na fundamentach.	— drewniane.
57. Kiosk Spółdzielni Pracowników Fabryki	— mur pruski.

Rycina 1. Fragment legendy planu Fabryki Broni z 1938 r.

1/3 ubezpieczonych, a we wpływach pieniężnych około 40% ogólnych wpływów [5].

Wspomniany budynek przy ul. Słonecznej 10 nie dotrwał do lat obecnych, nie zachowały się także żadne fotografie dawnego Radomia, na których byłby widoczny w całości. Jedyne zdjęcie, do którego autor dotarł, przedstawia fragment bryły budynku. Pochodzi ono z albumu niemieckiego żołnierza i zostało wykonane we wrześniu 1939 roku [6].

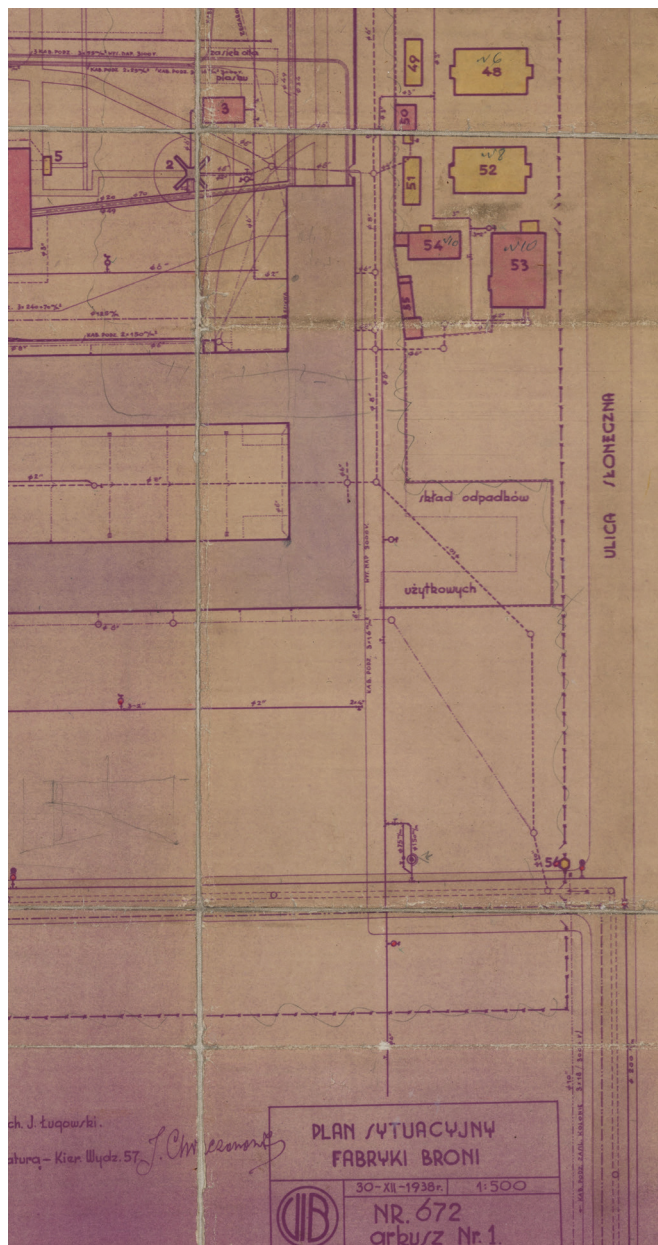
Na zdjęciu tym, wykonanym od strony zakładu, z łukowato biegnącej wewnętrznej drogi, przy której wystawiono działa, widać czterech niemieckich żołnierzy. Za plecami drugiego z prawej widać mur oficyny Ośrodka Zdrowia, jakby dobudowany do budynku głównego Fabryki Broni (oznaczony na załączonym planie numerem 54), zaś nad głową drugiego z lewej widać fragment wysokiego budynku z dwuspadowym dachem – to bryła budynku Ośrodka Zdrowia przy ul. Słonecznej 10 (budynek oznaczony numerem 53). Z kolei nad głową żołnierza stojącego jako pierwszy z lewej widoczny jest fragment budynku przy ul. Słonecznej 8 (budynek oznaczony numerem 52) (ryc. 1, ryc. 2). Plan Fabryki Broni przechowywany jest w zbiorach Archiwum Państwowego w Radomiu (ryc. 3) [7].

Pierwszym kierownikiem Ośrodka był dr Zygmunt Ehrlich (1885–1933). To on zorganizował wspomniane ambulatorium w budynku administracyjnym i zyskał potem uznanie pracowników zakładu za swoją sumienność i oddanie chorym, pracując w Ośrodku Zdrowia w latach 1927–1933. W 1927 r. organ radomskiej PPS, „Życie Robotnicze”, skrytykował jego działalność w Fabryce Broni w artykule „Pan dr Erlich przy „pracy””. Odpowiedź lekarza wydrukowano w dzienniku „Słowo”, nr 231 z 7 października 1928 r. W 1927 roku dr Ehrlich angażował się w działalność społeczną – jego nazwisko figuruje wśród osób zaangażowanych w pomoc ubogim dzieciom, w ramach Ochrony III przy ul. Skaryszewskiej 17, prowadzoną przez Towarzystwo Dobroczynności.

W lutym 1933 r. zdążył podarować Szkole Technicznej Kolejowej gabinet rentgenowski, o czym lokalna prasa pisała: *W tych dniach państwowa szkoła techniczna kolejowa otrzymała od p. dr. Zygmunta Ehrlicha hojny dar w postaci całkowitego urządzenia gabinetu rentgenowskiego wartości paru tysięcy złotych. Dar obejmuje m.in. przerywacz rtęciowy, cewki indukcyjne, marmurową tablicę rozdzielczą, kon-*



Rycina 2. Widok na budynki przy ul. Słonecznej 8 i 10 (w głębi)



Rycina 3. Lokalizacja budynków przy ul. Łonecznej 6, 8 i 10 na planie Fabryki Broni z 1938 r.

densatory, ekran i szereg lamp próżniowych. Notując ten fakt, należy podkreślić piękno czynu ofiarodawcy [8].

Doktor Ehrlich zmarł w 1933 r. w Krakowie po ciężkiej operacji i tam został pochowany. We wspomnieniu pośmiertnym napisano: *I w każdej dziedzinie pracy Zmarły odznaczał się wybitną sumiennością, przez co zyskiwał uznanie i serca licznych rzesz pracowników Państwowej Wytwórni Broni, gdzie przez szereg lat pełnił obowiązki lekarza fabrycznego. Jako lekarz był członkiem o szerokim umyśle, głębokiej wiedzy i pracy, idącej wciąż naprzód. Znał wszystkie najnowsze zdobycze wiedzy i sztuki lekarskiej i stosował je energicznie, umiejętnie i można powiedzieć „szczęśliwie”, bo niejednej osobie w naszym mieście wprost „nie dał umrzeć” dzięki umiejętnemu ratunkowi. W hołdzie pośmiertnym niepodobna pominąć jednej jeszcze charakterystycznej cechy dr. Ehrlicha – był to bojownik prawdy. O prawdę w czynach, o zgodność tych czynów z zasadami etyki zawsze walczył. Walka ta*

była namiętna, częstokroć przykra dla przeciwników, ale zawsze z ideowych płynąca pobudek, a podrywająca Zmarłego fizycznie i moralnie. Nie szczędził siebie dr Ehrlich i to dużo przyczyniło się do jego przedwczesnej śmierci. Ogólnie mówiąc, był to „człowiek dobry” – coraz rzadziej w powojennych czasach spotykany i uczynny, i zawsze spieszący z pomocą chorym, nie oglądający się za brzęczącą zapłatą, niezwykle ohotny w stosunku do chorych kolegów i ich rodzin [9].

Po jego śmierci kolejnym kierownikiem Ośrodka Zdrowia został płk dr Franciszek Waga (1887–1956), który przybył do miasta z Warszawy. Co wiemy o doktorze Wadze? W 1926 r., jako major lekarz, był kursantem i jako jeden z 53 słuchaczy ukończył francuską Wyższą Szkołę Wojenną (École Supérieure de Guerre) [10]. Od 1925 r. współpracował z redakcją miesięcznika „Lekarz Wojskowy”, wydawanego z podtytułem „Organ Oficerów Korpusu Sanitarnego Służby Czynnej i Rezerwy” [11]. W 1932 r., już jako podpułkownik, napisał przedmowę do wydanej przez Ministerstwo Spraw Wojskowych pozycji „Skrypt psychotechniczny (Według wykładów na Oficerskich Kursach Psychotechnicznych)” [12]. Jako działacz Polskiego Czerwonego Krzyża (PCK) brał udział w odtworzeniu zarządu oddziału radomskiego we wrześniu 1939 r., wchodząc w jego skład razem z innymi lekarzami: Stefanem Wrońskim, Feliksem Nowakowskim i Zofią Tochtermann. We wspomnieniach dr. Jerzego Borysowicza czytamy: *Ja najbliższej współpracowałem z dr. Stefanią Perzanowską, Tadeuszem Orzeszko, Konradem Viethem, Franciszkiem Wagą, Mamertem Cywińskim i Wacławem Raczyńskim. Dawaliśmy sobie wiadomość o przewidywanych aresztowaniach i wtedy nie nocowaliśmy w domu, przysyłałiśmy do siebie ludzi wymagających zaświadczeń lekarskich lub zwolnień chorobowych, informowaliśmy się o pacjentach podejrzanych o współpracę z Niemcami itp. [13]. W 1940 r. dr. Waga przeszedł z pracy w PCK do Zarządu Rady Opiekuńczej Miejskiej w Radomiu. W dokumentach Ubezpieczalni Społecznej znajdują się liczne wpisy o wypłacie wynagrodzenia za jego pracę jako chirurga w ambulatorium przy ul. Łonecznej 10 (przed wojną mieścił się tam Ośrodek Zdrowia Fabryki Broni). Po wojnie został pierwszym dyrektorem Pogotowia Ratunkowego w Radomiu [14–17]. Pracował także jako dermatolog.*

Z biegiem lat Ośrodek Zdrowia rozwijał swoją działalność, przybywało zarówno ubezpieczonych i ich rodzin, jak i personelu. Na obecnym etapie nie jest jednak możliwe odtworzenie okresów zatrudnienia poszczególnych lekarzy, felczerów czy pielęgniarek. W spisach mieszkańców miasta z okresu wojny znajdujemy jedynie informacje o niektórych lekarzach, wraz z adnotacją o ich pracy w Ośrodku Zdrowia Fabryki Broni. I tak czytamy o dr Helenie Poptawskiej, ur. 13 września 1899 r., mieszkającej w 1940 r. w domu przy ul. Sienkiewicza 18, która podała miesięczne zarobki w wysokości 300 zł, o dr. Wiktorze Ogórkowskim, mieszkającym w 1940 r. w domu przy ul. Kelles-Krauzy 21, oraz o dr. Józefie Wiłkomirskim, który w lutym 1942 r. mieszkał przy ul. Waryńskiego 14 i otrzymywał w Ośrodku Zdrowia pensję w wysokości 300 zł [18–20]. Według tych zestawień w Ośrodku Zdrowia pracował także felczer Leon Stamirowski, ur. 7 kwietnia 1888 r., który w 1942 r. zarabiał 350 zł miesięcznie i mieszkał w domu przy ul. Bławatnej 88 [21].

15 grudnia 1941 r. odbyła się konferencja w sprawie przejęcia Ośrodka Zdrowia PWU-FB przez Ubezpieczalnię

Spółczną (US). Ze strony US uczestniczył w niej dr Teofil Jórğa (1893–1950). Dyrektor US w Radomiu polecił: *Dr Jórđe Teofilowi należy wypłacić 20 zł tytułem zwrotu za dorożki z okazji udania się na konferencję do Ośrodka Zdrowia Fabryki Broni w sprawie przejęcia Ośrodka Zdrowia przez tutejszą Ubezpieczalnię Społeczną* [22, 23].

Od 1 stycznia 1942 r., zgodnie z Zarządzeniem nr II z 17 marca 1941 r., na mocy którego rozwiązano ośrodek zdrowia działające przy radomskich fabrykach i zakładach pracy, oraz w wyniku ustaleń przyjętych na konferencji z 15 grudnia 1941 r., obowiązki wobec pracowników wynikające z ubezpieczenia społecznego przejęła Ubezpieczalnia Społeczna w Radomiu. Za formalną datę przejęcia budynków i personelu tych placówek przyjęto dzień 1 stycznia 1942 r. W przypadku Ośrodka Zdrowia PWU-FB Ubezpieczalnia Społeczna przejęła następujący personel (w nawiasie podano wysokość miesięcznych zarobków w złotych):

- **Lekarze:** dr Władysław Cimiengo, lekarz (400); dr Helena Popławska, pediatra (400); dr Eugeniusz Szyling, ginekolog (550); dr Józef Wiłkomirski, laryngolog (300); dr Stefan Gajdziński, internista (550); dr Jerzy Borysowicz, neurolog (300); dr Mamert Cywiński, internista (300); dr Bronisław Masłowski, chirurg (330); dr Bronisława Skorko, pediatra (350); dr Zofia Olszewska, dentystka (560); dr Helena Jarczyńska, dentystka (400) i dr Wiktor Ogórkowski, dentysta (200).
- **Felczerzy:** Walenty Staniewski (450) i Leon Sławomirski (350).
- **Pielęgniarki:** Jadwiga Żardecka (270); Janina Dydyńska (180) i Anna Orłowska (280) oraz Anna Brzozowska, higienistka (250) i Julianna Bilka, pomoc sanitarna (190).
- **Pracownicy apteki:** mgr Tadeusz Teski, kierownik (600); Marian Sztencel (500); Halina Fijałkowska (300), mgr Czesława Żebrowska (420) i Leokadia Wach, faszowaczka (200).
- **Personel administracyjny:** Stanisław Piotrowski, buchalter (450); Stefan Zakrzewski, sekretarz (500); Tadeusz Piotrowski, urzędnik (200) i Stanisław Goździkowski, mechanik (300).
- **Personel pomocniczy:** Stanisław Kurys, woźny (200); Władysław Siurek, woźny (170); Zofia Giza, sprzątaczką (170); Władysława Krawczyk, sprzątaczką (150) i Janina Pękala, sprzątaczką (150).

Tym samym zakończył się okres działalności Ośrodka Zdrowia PWU-FB jako samodzielnej placówki [24].

Wnioski

Oprócz historii pisanej na arenach wielkich bitew, w sztabach wojskowych i gabinetach polityków, niezmiernie ważna jest historia lokalna, gdyż to z nią najbardziej utożsamiają się lokalne społeczności. Tę historię tworzą ludzie i wydarzenia, które dzieją się w małych ojczyznach i które dotyczą ich miejscowości, zakładów pracy, stowarzyszeń, ośrodków zdrowia oraz wzajemnych relacji międzyludzkich. Dlatego tak ważne jest odtwarzanie tej historii, bo to ona najbardziej wiąże nas z przeszłością i pozwala unikać błędów w przyszłości. Należy mieć na-

dzieję, że uda się jeszcze pozyskać archiwalia dotyczące omawianej placówki, co pozwoli na kontynuowanie prac nad tym tematem.

Piśmiennictwo

1. Archiwum Państwowe w Radomiu, sygn. 58/1298/0/1/550; Jezierski A, ed. Monografia Zakłady Metalowe „Predom – Łucznik” im. gen. Waltera w Radomiu 1925–1975, s. 12
2. Dodatek Tajny nr 7 do Dziennika Rozkazów. 31 lipca 1937, poz. 61
3. Sekulski J. Szpital garnizonowy. In: Encyklopedia Radomia. Radom 2012, s. 315
4. Białczak B, Błoński M, Buczkowski L, et al. 80 lat zakładu zbrojeniowego w Radomiu 1925–2005. Od Państwowej Wytwórni Broni... do Fabryki Broni „Łucznik” Sp. z o.o. Radom 2005, s. 25
5. Siewca Prawdy, 1935, nr 12, s. 8
6. Król M, ed. Fabryka broni 1939–1940. Nowa rzeczywistość. Radom 2022, s. 20
7. Archiwum Państwowe w Radomiu, sygn. 583, Plan Sytuacyjny Fabryki Broni Nr 672. Arkusz nr 1 (30.12.1938 r.)
8. Ziemia Radomska, 1933; nr 39: s. 3
9. Wiraszka R. Słownik biograficzny lekarzy radomskich 1606–1945. Radom 2022, s. 61–62
10. Polscy absolwenci francuskich wyższych szkół wojskowych. Wikipedia, https://pl.wikipedia.org/wiki/Polscy_absolwenci_francuskich_wy%C5%BCszych_szk%C3%B3%C5%82_wojskowych (access: 12.12.2024)
11. Lekarz Wojskowy, miesięcznik, od 1920.
12. Skrypt psychotechniczny. (Według wykładów na Oficerskich Kursach Psychotechnicznych). Ministerstwo Spraw Wojskowych, Warszawa 1932, s. 237
13. Borysowicz B. Jedno małe okienko. Życie dr med. Jerzego Borysowicza wpisane w historię kościoła św. Wacława w Radomiu. Odonów 2021, s. 16
14. Archiwum Państwowe w Radomiu, Ubezpieczalnia Społeczna w Radomiu, sygn. 58/368/0/3, Księga Zarządzeń Dyrektora. 1943–1944, poz. 380
15. Zahorski A. Franciszek Jan Waga. Przegląd Dermatologiczny, 1957, 44: 404
16. Zapała D. Polski Czerwony Krzyż na Ziemi Radomskiej w czasie okupacji hitlerowskiej. Biuletyn Kwartalny Radomskiego Towarzystwa Naukowego, Radom 1990; 27 (z. 3–4): 146–150
17. Piątkowski S, Stańczyk D. Materiały do historii Oddziału Polskiego Czerwonego Krzyża w Radomiu w początkach okupacji niemieckiej (1939–1941). In: Radomskie Studia Humanistyczne. Tom I, Radom 2013, s. 349–376
18. Archiwum Państwowe w Radomiu, Akta miasta Radomia, sygn. 58/1/0/4.4/9865, k. 103
19. Archiwum Państwowe w Radomiu, Akta miasta Radomia, sygn. 58/1/0/9859, k. 204
20. Archiwum Państwowe w Radomiu, Akta miasta Radomia, sygn. 58/1/0/9887, k. 74
21. Archiwum Państwowe w Radomiu, Akta miasta Radomia, sygn. 58/1/0/4.4/9881
22. Tochtermann A. O szpitalach i lekarzach radomskich. Radomski Rocznik Lekarski. Tom 5, 2000, s. 165
23. Archiwum Państwowe w Radomiu, Ubezpieczalnia Społeczna w Radomiu, sygn. 58/368/0/2, Książka Zarządzeń Dyrektora. 1941–1942, poz. 21
24. Archiwum Państwowe w Radomiu, sygn. 58/368/0/2, Książka Zarządzeń Dyrektora [ciąg dalszy] 1941–1942 r., poz. 25



ZARZĄDZANIE FARMAKOTERAPIĄ U PACJENTA Z ZAPALENIEM NACZYŃ Z PRZECIWCIAŁAMI ANCA ORAZ WIELOCHOROBOWOŚCIĄ, ZAPOBIEGANIE POLIPRAGMAZJI – OPIS PRZYPADKU

Management of pharmacotherapy in a patient with ANCA-associated vasculitis and multimorbidity, prevention of polypharmacy – a case report



Zofia Podraza, Natalia Łysiak, Alex Fitas, Jacek Frankowski, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Zofia Podraza – 0009-0000-0962-9823
 Natalia Łysiak – 0009-0006-7339-5359
 Alex Fitas – 0000-0003-2879-5979
 Jacek Frankowski – 0009-0007-8351-075X
 Stanisław Niemczyk – 0000-0001-8151-860X

Streszczenie

Wstęp: Wielochorobowość definiuje się jako współwystępowanie co najmniej dwóch chorób przewlekłych. Częstość jej wzrasta z wiekiem, jednak jej występowanie nie ogranicza się wyłącznie do osób starszych. Polipragmazja, rozumiana jako jednoczesne stosowanie co najmniej pięciu leków, jest ściśle związana z wielochorobowością i zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych farmaceutyków. Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów predysponuje do wystąpienia zarówno wielochorobowości, jak i polipragmazji. Leczenie współistniejących schorzeń przewlekłych u pacjentów z zapaleniem naczyń wymaga szczególnej ostrożności. Należy uwzględniać interakcje między lekami oraz równoważyć ryzyko działań niepożądanych z kontrolą aktywności choroby. **Opis przypadku:** W pracy przedstawiono przypadek 63-letniego pacjenta z zapaleniem naczyń i wielochorobowością, przyjętego do szpitala po wypadku komunikacyjnym. Chory był obciążony m.in. niewydolnością serca, chorobą wieńcową, reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz osteoporozą. Pomimo leczenia jego stan pogarszał się i konieczna była 4-miesięczna hospitalizacja, podczas której z powodu rozwijających się powikłań infekcyjnych, w tym sepsy, wymagał kilkukrotnej antybiotykoterapii oraz względu na postępującą niewydolność nerek został zakwalifikowany do leczenia przewlekłymi hemodializami. **Wnioski:** Zarządzanie wielochorobowością i polipragmazją stanowi poważne wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej, szczególnie u pacjentów starszych, ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Kluczowe w leczeniu złożonych schorzeń jest właściwe podejście terapeutyczne, oparte na najlepszych dostępnych dowodach naukowych.

Abstract

Introduction: Multimorbidity is the co-occurrence of two or more chronic diseases. The prevalence of multimorbidity increases with age, although it is not limited to elderly individuals. Polypharmacy, understood as the simultaneous use of five or more medications, is closely linked to multimorbidity and increases the risk of adverse drug reactions. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis predisposes patients to both multimorbidity and polypharmacy. Managing comorbid chronic conditions requires particular caution in patients with vasculitis. It is essential to account for drug interactions and balance the risk of adverse effects with the need to control disease activity. **Case report:** This case report describes a 63-year-old patient with vasculitis and multimorbidity admitted to the hospital following a traffic accident. The patient had multiple chronic conditions, including heart failure, coronary artery disease, rheumatoid arthritis, and osteoporosis. Despite treatment, the patient's condition deteriorated, necessitating a 4-month hospitalization during which the patient, due to the development of infectious complications, including sepsis, required multiple courses of antibiotic therapy and was qualified for chronic haemodialysis due to progressive renal failure. **Conclusion:** Managing multimorbidity and polypharmacy presents a significant challenge in everyday clinical practice, particularly among older patients, due to the increased risk of adverse drug reactions. An evidence-based therapeutic approach is crucial for treating complex medical conditions.

Słowa kluczowe: działania niepożądane leków; wielochorobowość; polipragmazja; zapalenie naczyń z przeciwciałami ANCA

Keywords: adverse drug reactions; multimorbidity; polypharmacy; ANCA antibody-positive vasculitis

DOI 10.53301/lw/200573

Praca wpłynęła do Redakcji: 02.01.2025

Zaakceptowano do druku: 28.01.2025

Autor do korespondencji:

Zofia Podraza
 Wojskowy Instytut Medyczny –
 Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób
 Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii,
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
 e-mail: zosia.podraza@gmail.com

Wstęp

Wielochorobowość definiuje się jako współwystępowanie co najmniej dwóch schorzeń przewlekłych niezależnych od siebie [1]. Mogą to być choroby metaboliczne, schorzenia układu krążenia, układu mięśniowo-szkieletowego, choroby psychiczne, przewlekły ból oraz uzależnienia od substancji psychoaktywnych [2]. Należy odróżnić ją od współchorobowości, która definiowana jest jako występowanie wielu jednostek chorobowych wpływających wzajemnie na rokowanie [3]. Częstość występowania wielochorobowości i współchorobowości wzrasta z wiekiem, jednak problemy te nie dotyczą wyłącznie osób starszych. W badaniu Bandosza i wsp. częstość występowania wielochorobowości wynosiła 69,3% w grupie osób w wieku 60–64 lat, wzrastając do 91% u osób powyżej 85. roku życia, a po 90. roku życia odsetek ten nieznacznie się obniżał [4]. Dodatkowo ponad 60% pacjentów powyżej 80. roku życia chorowało na co najmniej 4 choroby przewlekłe [4].

Polipragmazja, definiowana jako jednoczesne przyjmowanie co najmniej pięciu leków, jest również związana z wielochorobowością. Stosowanie większej liczby leków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta, błędów lekarskich w zarządzaniu terapią oraz działań niepożądanych – proporcjonalnie do liczby stosowanych leków – oraz z większą częstością hospitalizacji, upadków i niepełnosprawności [5]. Wielolekowość, czyli stosowanie wielu leków dostosowanych do stanu zdrowia pacjenta, różni się od polipragmazji tym, że ma na celu zapewnienie szerokiego efektu terapeutycznego i nie prowadzi do zwiększenia ryzyka działań niepożądanych [6]. Zarówno polipragmazja, jak i wielolekowość są często obserwowane u osób w wieku podeszłym. W badaniu Payne'a i wsp. [7] 56% osób w wieku 85 lat i starszych stosowało pięć lub więcej leków, podczas gdy w grupie wiekowej 45–54 lata odsetek ten wynosił 9%.

Zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. ANCA-associated vasculitis AAV; *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA) to grupa chorób obejmujących ciężkie, układowe zapalenia małych naczyń, charakteryzujące się obecnością autoprzeciwciał przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA) lub mieloperoksydazie (MPO-ANCA). Wyróżnia się trzy typy AAV: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA) i eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*, EGPA). Chociaż AAV może dotyczyć prawie każdy narząd, najczęściej i najczęściej dotknięte są górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki [8]. Poprzez uszkodzanie naczyń choroba wpływa

na wiele układów i narządów, przyczyniając się do ich dysfunkcji i rozwoju współchorobowości [9].

W badaniu Cao i wsp. [10] wykazano, że pacjenci z AAV byli obciążeni znaczną polipragmazją. Ponad 80% z nich przyjmowało pięć lub więcej leków, a ponad 40% – dziesięć lub więcej leków. Stwierdzono również, że starsi pacjenci i osoby z innymi chorobami przewlekłymi częściej stosowali terapię wielolekową. W przypadku współwystępowania licznych schorzeń przewlekłych kluczowe znaczenie ma precyzyjny dobór terapii. Należy uwzględnić interakcje między lekami oraz bilansować ryzyko działań niepożądanych z potrzebą kontroli aktywności choroby [11]. W niniejszej pracy przedstawiamy przypadek pacjenta z AAV oraz analizujemy zależności między współchorobowością i wielochorobowością a wielolekowością i polipragmazją.

Podczas leczenia pacjentów z wieloma schorzeniami należy uwzględnić zarówno optymalizację farmakoterapii, jak i właściwe określenie celu terapeutycznego. W wybranych przypadkach deeskalacja leczenia może przynieść korzystniejsze efekty kliniczne oraz poprawić jakość życia w porównaniu z włączaniem nowoczesniejszych, złożonych terapii.

Opis przypadku

63-letni pacjent został przekazany do szpitala wyspecjalistycznego z powodu nieskuteczności dotychczasowego leczenia w placówce o niższym stopniu referencyjności. Pierwotnym powodem hospitalizacji były nasilone obrzęki oraz duszność. Przy przyjęciu do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrologii pacjent znajdował się w stanie średniociężkim, był wydolny krążeniowo lecz niewydolny oddechowo. Parametry życiowe wynosiły: ciśnienie tętnicze 142/88 mmHg, tętno 76/min, saturacja podczas oddychania powietrzem atmosferycznym 90%, a podczas tlenoterapii biernej przez kaniulę donosową (przepływ 5 l/min) – 96%. W badaniu przedmiotowym osłuchowo stwierdzono świsły, pojedyncze trzeszczenia oraz ściszenie szmeru pęcherzykowego u podstawy obu płuc. Widoczne były masywne obrzęki kończyn górnych, dolnych, okolicy krzyżowej oraz narządów płciowych. W okolicy kości krzyżowej zaobserwowano odległą II stopnia.

Kilka dni przed hospitalizacją pacjent doznał urazu w wyniku wypadku komunikacyjnego, w którym doszło do złamania żeber III–VIII po prawej stronie. W przeszłości przeszedł liczne incydenty sercowo-naczyniowe, w tym dwukrotnie wystąpił u niego zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI), leczony angioplastyką.

W wywiadzie pacjent był obciążony wieloma chorobami przewlekłymi, w tym przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), łagodną stenozą aortalną, nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą tętnic, reumatoidalnym zapaleniem stawów, hiperlipidemią mieszaną, refluksowym zapaleniem przełyku, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego oraz łagodną gastropatią rumieniową. Stwierdzono także przebyte kompresyjne złamania trzonów kręgowych Th5 i Th7 w przebiegu osteoporozy. Odnotowano również zespół zależności alkoholowej, nikotynizm (40 paczkolet) oraz nosicielstwo drobnoustrojów wielolekoopornych, takich jak oporny na wankomycynę *Enterococcus faecium* (ang. *vancomycin-resistant Enterococcus*, VRE) i *Klebsiella pneumoniae* MBL (ang. *metallo-β-lactamases*, MBL). W 2022 roku rozpoznano u niego zapalenie naczyń związane z obecnością przeciwciał pANCA, współistniejące z zespołem nerczycowym. Biopsja nerek ujawniła współistnienie dwóch typów glomerulopatii: zapalenia martwiczego z półksiężycami w części kłębuszków, związanego z ANCA, oraz glomerulopatii błoniastej (III/IV stopień zmian) bez obecności antygenu przeciw receptorowi fosfolipazy A2 (ang. *anti-phospholipase A2 receptor*, anti-PLA2R) w kłębuszkach.

Dotychczas pacjent był leczony trzynastoma lekami: prednizonem, torasemidem, kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem, pantoprazolem, atorwastatyną, bisoprololem, lerkanidypiną, ramiprylem, tamsulozyną, bromkiem ipratropium, salmeterolem i pregabalina. Ponadto suplementował żelazo, wapń, witaminę D oraz witaminę z grupy B.

Badania laboratoryjne wykazały u pacjenta niedokrwistość normocytarną, hipoalbuminię, podwyższone parametry nerkowe oraz podwyższone wykładniki stanu zapalnego. W chwili przyjęcia przeciwciała pANCA były ujemne.

Pacjent był hospitalizowany przez 4 miesiące. Z powodu narastającej duszności, dolegliwości bólowych, pogorszenia stanu ogólnego oraz wzrostu stężenia markerów stanu zapalnego, po wykluczeniu ostrego zespołu wieńcowego, zdecydowano o włączeniu intensywnej antybiotykoterapii z zastosowaniem piperacyliny z tazobaktamem oraz metronidazolu. Posiewy krwi oraz moczu były jałowe.

W kolejnych dniach pobytu u pacjenta pojawiła się biegunka o etiologii *Clostridioides difficile*, którą leczono dostępną wankomycyną. Ze względu na postępującą anemię przetoczono koncentraty krwinek czerwonych (11 jednostek KKCz w trakcie hospitalizacji). Wobec narastającej hiperwolemii oraz opornego na leczenie immunosupresyjne zespołu nerczycowego (brak reakcji na cyklosporynę), podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia nerko zastępczego hemodializami. Uzyskano redukcję obrzęków obwodowych oraz poprawę wydolności oddechowej. Dwa tygodnie później nastąpiło nagłe pogorszenie stanu pacjenta, ze wstrząsem septycznym, który wymagał włączenia wlewu katecholamin. Rozpoczęto antybiotykoterapię empiryczną meropenemem oraz wankomycyną. Posiewy krwi oraz moczu były jałowe, natomiast w posiewie z końcówki cewnika centralnego wyhodowano *Staphylococcus hemolyticus* MRS, MLS_BK, wrażliwego na wankomycynę. Po korekcji farmakoterapii parametry zapalne

ulegały redukcji, utrzymywała się jednak niewydolność oddechowa. RTG klatki piersiowej ujawniło dużą ilość płynu w prawej jamie opłucnowej. Ewakuowano ropną treść z opłucnej, w posiewie której wyhodowano *Serratia marcescens*. Na tej podstawie odstawiono wankomycynę oraz włączono do terapii sulfametaksazolem z trimetoprimem. Po konsultacji torakochirurgicznej zdecydowano o przewlekłym utrzymaniu drenażu opłucnej. Podjęto próbę odstąpienia od hemodializ ze względu na stopniowe zwiększanie diurezy, jednak bezskutecznie. W związku z tym pacjent został zakwalifikowany do leczenia przewlekłymi hemodializami.

W wyniku prowadzonego leczenia uzyskano poprawę stanu pacjenta, w tym zmniejszenie obrzęków i duszności. Chory wymagał jednak kontynuacji tlenoterapii biernej z powodu utrzymującej się niewydolności oddechowej. Po zakończeniu leczenia pacjent został skierowany do hospicjum.

Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego jak również obciążenia chorego, zalecono następujący schemat terapeutyczny: tlenoterapia domowa, trimetoprim/sulfametoksazol, prednizon, bisoprolol, furosemid, kwas acetylosalicylowy, atorwastatyna, omeprazol, bromek ipratropium, salmeterol, pregabalina, acetylocysteina oraz epoetyna. Dodatkowo zlecono suplementację żelaza, wapnia i witaminy D. Rozpoznanie oraz stosowane leczenie zestawiono w tabeli 1.

Omówienie

Pacjent był obciążony licznymi chorobami przewlekłymi. W trakcie hospitalizacji wymagał antybiotykoterapii, przetaczania preparatów krwiopochodnych, drenażu opłucnowego oraz rozpoczęcia dializoterapii. Zarządzenie terapii u pacjenta z zapaleniem naczyń z przeciwciałami ANCA, współistniejącymi chorobami przewlekłymi oraz wielolekowością stanowi istotne wyzwanie kliniczne, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań w tej grupie chorych [9]. Pomimo przedłużonej hospitalizacji oraz licznych trudności terapeutycznych, udało się wdrożyć optymalne leczenie przyczynowe i objawowe, dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta, uzyskując stabilizację stanu klinicznego.

Wielochorobowość i polipragmazja stanowią istotne wyzwanie w codziennej praktyce lekarskiej, szczególnie u osób starszych. Wprowadzenie kolejnych leków u pacjentów już przyjmujących wiele preparatów farmakologicznych może nie przynosić proporcjonalnej korzyści terapeutycznej, a ryzyko działań niepożądanych zwiększa się wraz z liczbą stosowanych leków. Przy stosowaniu 5 leków działania niepożądane występują jedynie u 4% pacjentów, przy 6–10 lekach liczba ta wzrasta do 10%, przy 11–15 sięgają 28% a przy stosowaniu ponad 15 leków – aż 54% [12]. Należy jednak podkreślić, że nie każda wielolekowość prowadzi do polipragmazji. Wprowadzenie optymalnej terapii, opartej na najlepszych dostępnych dowodach naukowych, jest właściwym postępowaniem w przypadku złożonych schorzeń. Ani awansowany wiek ani liczba przyjmowanych leków nie powinny stanowić przeszkody w prowadzeniu skutecznego leczenia [13]. Kluczowe elementy postępowania u pacjentów starszych z wielochorobowością i polipragma-

Tabela 1. Farmakoterapia przy wypisie oraz wskazania

Farmakoterapia przy wypisie	Wskazania
Prednizon	Zapalenie naczyń związane z obecnością przeciwciał p-ANCA, glomerulopatia błoniasta, reumatoidalne zapalenie stawów
Dializoterapia	Schyłkowa niewydolność nerek
Furosemid, bisoprolol, ASA	Nadciśnienie tętnicze, stan po NSTEMI, niewydolność serca
Atorwastatyna	Miażdżyca uogólniona, hiperlipidemia mieszana
Acetylocysteina, bromek ipratropium, salmeterol	POChP
Tlenoterapia domowa	Przewlekła niewydolność oddechowa
Trimetoprim/sulfametoksazol	Ropniak płucnej
Omeprazol	Gastropatia rumieniowa, refluksowe zapalenie przełyku
Epoetyna, preparaty żelaza	Niedokrwistość
Suplementacja Ca ²⁺ , witaminy D	Osteoporoza
Pregabalina	Zaburzenia lękowe, dolegliwości bólowe
ANCA (ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibody</i>) – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów; ASA (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>) – kwas acetylosalicylowy; NSTEMI (ang. <i>non-ST-elevation myocardial infarction</i>) – zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST; POChP (ang. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>) – przewlekła obturacyjna choroba płuc	

zją obejmują wczesne rozpoznawanie osób obciążonych licznymi schorzeniami, ocenę ich podatności na dodatkowe problemy zdrowotne oraz podejmowanie wspólnych, zindywidualizowanych decyzji terapeutycznych skoncentrowanych na potrzebach pacjenta [14, 15]. W przedstawionym przypadku, pomimo stosowania aż dwunastu leków, terapia prowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, z uwzględnieniem licznych schorzeń współistniejących oraz możliwych interakcji lekowych (tab. 1), doprowadziła do poprawy stanu ogólnego.

Opisywany pacjent został przyjęty do szpitala po roku po rozpoznaniu AAV. Badania wykazały, że u chorych z mikroskopowym zapaleniem naczyń ryzyko rozwoju dodatkowych schorzeń jest wyższe niż w populacji ogólnej, zwłaszcza w ciągu pierwszych dwóch lat od postawienia diagnozy. U pacjentów tych dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, który przyczynia się do uszkodzenia naczyń krwionośnych, a w konsekwencji do niewydolności nerek, co stanowi istotny czynnik ryzyka. Dodatkowym obciążeniem jest terapia wielolekowa, wiążąca się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych. Przykładowo, stosowanie glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko osteoporozy i zaburzeń metabolicznych, a jednoczesne przyjmowanie tych leków i kwasu acetylosalicylowego sprzyja rozwojowi choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Wykazano, że po roku od rozpoznania AAV wielochorobowość występuje 23% pacjentów, a po 10 latach aż u 37%. Chorzy z AAV i wielochorobowością generują znacząco wyższe koszty opieki zdrowotnej, zwłaszcza ci z co najmniej trzema współistniejącymi schorzeniami [9].

Leki stosowane w terapii AAV mogą wchodzić w interakcje z innymi, dlatego przed włączeniem kolejnych należy dokładnie ocenić ryzyko interakcji. W tym celu warto skorzystać z dostępnych narzędzi internetowych umożliwiających identyfikację potencjalnych zagrożeń związanych z planowaną farmakoterapią. Przy wypisie pacjenta do hospicjum należy pamiętać, że priorytetem leczenia

jest utrzymaniu możliwie najlepszej jakości życia. Terapia powinna mieć charakter objawowy i koncentrować się na łagodzeniu dolegliwości, takich jak duszność, ból, obrzęki czy zaburzenia lękowe.

Podsumowanie

Pacjenci z AAV są bardziej narażeni na występowanie polipragmazji i wielochorobowości, wynikających z choroby podstawowej, a także wielolekowości. Kluczowymi elementami opieki nad tą grupą chorych są prawidłowa identyfikacja chorób współistniejących oraz optymalizacja leczenia z uwzględnieniem indywidualnych celów terapeutycznych pacjenta.

Piśmiennictwo

- Fabbri E, An Y, Zoli M, et al. Aging and the burden of multimorbidity: associations with inflammatory and anabolic hormonal biomarkers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015; 70: 63–70. doi: 10.1093/gerona/glu127
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*, 2012; 380: 37–43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2
- Roller-Wirnsberger R, Singler K, Polidori MC, eds. *Geriatrics. Praktyczny przewodnik*. Wiczorowska-Tobis K, Niemczyk-Pańska A, polish eds. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2021
- Piotr Błędowski, Grodzicki T, Mossakowska M, Zdrojewski T, ed. *Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem*. 1 ed. Gdański Uniwersytet Medyczny (GUMED), 2021
- Ye L, Yang-Huang J, Franse CB, et al. Factors associated with polypharmacy and the high risk of medication-related problems among older community-dwelling adults in European countries: a longitudinal study. *BMC Geriatr*, 2022; 22: 841. doi: 10.1186/s12877-022-03536-z
- Gryglewska B, Grodzicki T, eds. *Vademecum geriatry dla lekarza praktyka*. Tom I. Gdańsk: VM Media Sp. z o.o. VM Group sp. k. (Grupa Via Medica), 2016

7. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014; 70: 575–581. doi: 10.1007/s00228-013-1639-9
8. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2020; 6: 71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y
9. Sarica SH, Gallacher PJ, Dhaun N, et al. Multimorbidity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Results from a longitudinal, multicenter data linkage study. *Arthritis Rheumatol*, 2021; 73: 651–659. doi: 10.1002/art.41557
10. Cao B, Hogan SL, Derebail VK, et al. Polypharmacy in US Medicare beneficiaries with antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis. *J Manag Care Spec Pharm*, 2023; 29: 770–781. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.7.770
11. Keshvani C, Laylani N, Davila-Siliezar P, et al. Neuro-ophthalmic challenges and multi-morbidity in vasculitis among the older adults. *Expert Rev Clin Immunol*, 2024; 20: 781–791. doi: 10.1080/1744666X.2024.2339893
12. Kostka T, Koziarska-Rościszewska M. *Choroby wieku podeszłego*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009
13. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*, 2004; 57: 121–126. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01875.x
14. Farmer C, Fenu E, O'Flynn N, Guthrie B. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2016; 354: i4843. doi: 10.1136/bmj.i4843
15. Muth C, Blom JW, Smith SM, et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med*, 2019; 285: 272–288. doi: 10.1111/joim.12842



TAMPONADA SERCA NA PODŁOŻU ZAPALENIA OSIERDZIA U PACJENTA DIALIZOWANEGO – OPIS PRZYPADKU

Cardiac tamponade secondary to pericarditis in a dialysis patient – a case report



Natalia Łysiak¹, Zofia Podraza¹, Ewa Kotwica-Strzałek^{1,2}, Stanisław Niemczyk¹, Magdalena Mosakowska¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska
2. Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Natalia Łysiak –  0009-0006-7339-5359

Zofia Podraza –  0009-0000-0962-9823

Ewa Kotwica-Strzałek –  0000-0001-8535-2061

Stanisław Niemczyk –  0000-0001-8151-860X

Magdalena Mosakowska –  0000-0001-7490-2072

Streszczenie

Wstęp: Zapalenie osierdzia jest jedną z przyczyn bólu w klatce piersiowej, szczególnie u młodych mężczyzn. Jego powikłaniem może być tamponada serca, wymagająca pilnej interwencji. Etiologia ostrego zapalenia osierdzia bywa trudna do ustalenia. Możliwe przyczyny obejmują infekcje wirusowe i bakteryjne, choroby reumatologiczne, rozwarstwienie aorty i inne. Jedną z nich jest również mocznicowe zapalenie osierdzia, występujące głównie u pacjentów dializowanych, rzadziej w przewlekłej chorobie nerek przed rozpoczęciem dializ.

Opis przypadku: 65-letni pacjent został przyjęty do szpitala z powodu pogorszenia stanu ogólnego i duszności. Na podstawie obrazu klinicznego podejrzewano tamponadę serca w przebiegu zapalenia osierdzia, co potwierdzono w badaniach obrazowych. W trybie ostrego dyżuru przeprowadzono perikardiocentezę. Diagnostyka różnicowa obejmowała etiologię mocznicową i wirusową. Włączono codzienne zabiegi hemodializ oraz terapię glikokortykosteroidami uzyskując poprawę stanu pacjenta. **Omówienie:** Mocznicowe zapalenie osierdzia występuje głównie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i może rozwijać się zarówno przed dializoterapią, jak i podczas niej, niezależnie od stężenia mocznika. Intensyfikacja dializ, jak w opisanym przypadku, często przynosi poprawę. Leki stosowane w ostrym zapaleniu osierdzia o etiologii wirusowej mają ograniczone zastosowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, co sprawia, że steroidoterapia często pozostaje jedyną opcją terapeutyczną. **Wnioski:** U dializowanych pacjentów z ostrym zapaleniem osierdzia należy zawsze uwzględnić zarówno etiologię mocznicową, jak i inne potencjalne przyczyny. W przypadku pojawienia się tamponady serca kluczowe jest wczesne rozpoznanie i przeprowadzenie perikardiocentezy.

Abstract

Introduction: Pericarditis is a known cause of chest pain, particularly in young men. It may be complicated by cardiac tamponade, which requires urgent intervention. The aetiology of acute pericarditis may pose a diagnostic challenge. Possible causes include viral and bacterial infections, rheumatic diseases, aortic dissection, and others. Uremic pericarditis is also a potential cause, primarily occurring in dialysis patients, and less common in those with chronic kidney disease prior to initiating dialysis. **Case report:** A 65-year-old male patient was admitted to the hospital due to deterioration of general condition and dyspnoea. Based on the clinical presentation, cardiac tamponade secondary to pericarditis was suspected, which was confirmed by imaging studies. Emergency pericardiocentesis was performed. The differential diagnosis included uremic and viral aetiologies. Daily haemodialysis and corticosteroid therapy were initiated, resulting in clinical improvement. **Discussion:** Uremic pericarditis predominantly occurs in patients with chronic kidney disease and may develop both prior to and during dialysis, irrespective of serum urea levels. Intensified dialysis, as in the case described, frequently leads to clinical improvement. Pharmacological treatment for viral acute pericarditis has limited efficacy in patients with chronic kidney disease, making corticosteroid therapy the primary therapeutic option. **Conclusion:** In dialysis patients presenting with acute pericarditis, uremic aetiology, along with other potential causes, should always be considered. Early diagnosis and prompt pericardiocentesis are crucial in cases of cardiac tamponade.

Słowa kluczowe: zapalenie osierdzia; tamponada serca; mocznicowe zapalenie osierdzia

Keywords: pericarditis; cardiac tamponade; uremic pericarditis

DOI 10.53301/lw/201951

Praca wpłynęła do Redakcji: 04.02.2025

Zaakceptowano do druku: 17.02.2025

Wstęp

Zapalenie osierdzia rozpoznaje się u około 5% pacjentów przyjmowanych na oddziały ratunkowe z powodu bólu w klatce piersiowej niezwiązanego z ostrym zespołem wieńcowym [1]. Najczęściej choroba ta występuje u mężczyzn w wieku 20–50 lat [2]. Poważnym jej powikłaniem może być tamponada serca, będąca jedną z przyczyn nagłego zatrzymania krążenia (składowa klasyfikacji 4H/4T), która wymaga natychmiastowej interwencji w postaci odbarczenia osierdzia. Typowe objawy, składające się na tzw. triadę Becka, obejmują hipotensję, ciche tony serca oraz poszerzenie żył szyjnych. Szybkie rozpoznanie tamponady ma kluczowe znaczenie dla skutecznego leczenia.

W ponad 95% przypadków ostre zapalenie osierdzia objawia się ostrym bólem zamostkowym o charakterze opłucnowym, który może mieć różne nasilenie [3]. Ból ten może promieniować do szyi, żuchwy lub ramienia, co przypomina ból towarzyszący zawałowi mięśnia sercowego. Charakterystyczne jest jego nasilenie się w pozycji leżącej oraz podczas kaszlu, natomiast zmniejszanie się w pozycji siedzącej lub przy pochyleniu do przodu, co wynika ze zmniejszonego nacisku na osierdzie [1].

Etiologia ostrego zapalenia osierdzia bywa trudna do ustalenia. Możliwe przyczyny obejmują infekcje wirusowe i bakteryjne, choroby reumatologiczne (takie jak sarkoidoza czy toczeń), procesy nowotworowe, urazy, rozwarstwienie aorty oraz czynniki jatrogenne [2]. Wyróżnia się także mocznicowe zapalenie osierdzia, które dawniej uważano za powikłanie zaawansowanej, nieleczonej przewlekłej choroby nerek. Obecnie obserwuje się je głównie u pacjentów dializowanych. W badaniu Bentaty i wsp. z 2017 wystąpiło jedynie u 1,7% chorych dializowanych, ponieważ jego częstość znacząco zmniejszyła się dzięki zastosowaniu wysoce wydajnych membran dializacyjnych [4, 5]. Wprowadzenie membran o średnim punkcie odcięcia (ang. *medium cut-off*, MCO) umożliwiło usuwanie średnio- i wysokocząsteczkowych toksyn mocznicowych bez konieczności stosowania dużych objętości konwekcyjnych oraz bez istotnej utraty albumin [6].

Patofizjologia mocznicowego zapalenia osierdzia jest złożona i obejmuje nagromadzenie toksycznych metabolitów (m.in. metylguanidyny, guanidynoacetatu), produktów przemiany materii zawierających azot, a także zaburzenia gospodarki elektrolitowej oraz równowagi kwasowo-zasadowej [7]. Nadczynność przytarczyc, hiperurykemia oraz hipokalcemia również mogą przyczyniać się do rozwoju tej choroby [8]. W przewlekłej cho-

Autor do korespondencji:

Natalia Łysiak
Wojskowy Instytut Medyczny –
Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób
Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii,
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: natalysiak123@gmail.com

robie nerek zwiększone wydalanie albumin z moczem oraz przeciążenie objętościowe prowadzą do wzrostu przepuszczalności śródbłonna i gromadzenia się płynu w worku osierdziowym, co również odgrywa rolę w rozwoju zapalenia osierdzia [9].

Opis przypadku

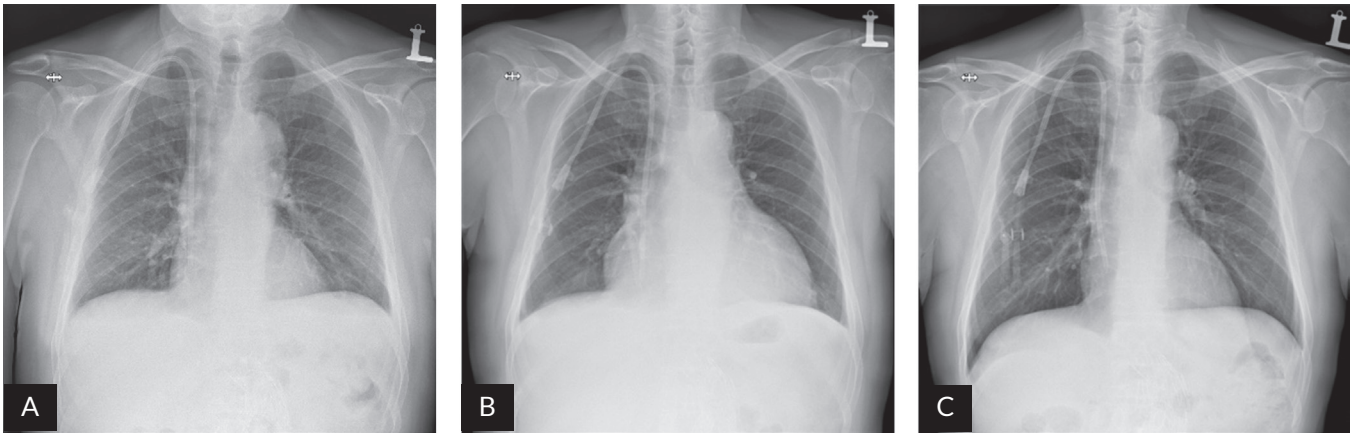
65-letni pacjent został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii z powodu pogorszenia stanu ogólnego, osłabienia oraz duszności nasilającej się przy wysiłku. Tydzień przed hospitalizacją przebył infekcją górnych dróg oddechowych, po której zauważył pogorszenie tolerancji wysiłku.

Przy przyjęciu pacjent był w stanie ciężkim, z wyraźnym wysiłkiem oddechowym. Ciśnienie tętnicze wynosiło 95/80 mmHg, saturacja 95%. W badaniu osłuchowym uwagę zwracały ciche tony serca.

W wywiadzie odnotowano przebytą operację zaopatrzenia tętniaka aorty brzusznej. Dwa miesiące po zabiegu rozpoznano niedrożność tętnic nerkowych powikłaną ostrym uszkodzeniem nerek. Stężenie kreatyniny wynosiło około 10 mg/dl, przy zachowanej diurezie. Prawdopodobnie wynikało to z anatomicznej odmiany unaczynienia nerek pacjenta, który miał dodatkowe tętnice nerkowe. Podjęto nieudaną próbę rewaskularyzacji, po której chory został zakwalifikowany do przewlekłej hemodializoterapii. Pacjent chorował na nadciśnienie tętnicze (źle kontrolowane), torbiele nerek, miażdżycę kończyn dolnych oraz przebyte wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Przy przyjęciu wykonano zdjęcie RTG klatki piersiowej, w którym opisano znacznie powiększoną sylwetkę serca w porównaniu ze zdjęciem RTG sprzed dwóch miesięcy (ryc. 1). Na podstawie objawów klinicznych wchodzących w skład triady Becka, w tym hipotensji i cichych tonów serca, a także wyniku badania obrazowego wysunięto podejrzenie tamponady serca. W EKG zarejestrowano niski woltaż zespołów QRS, charakterystyczny dla tego rozpoznania.

W badaniu echokardiograficznym przyłóżkowym ujawniono dużą ilość płynu w osierdziu. W związku z tym w trybie ostrego dyżuru przeprowadzono perikardio-centezę, podczas której ewakuowano 840 ml mocno krwistego płynu z osierdzia. Założono dren usunięto po trzech dniach, uzyskując 50 ml płynu. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym stwierdzono jedynie śladowe ilości płynu w osierdziu.



Rycina 1. Zdjęcia RTG klatki piersiowej pacjenta: **A.** Przed hospitalizacją (marzec 2024); **B.** Przy przyjęciu, podejrzenie tamponady (maj 2024); **C.** Badanie kontrolne po leczeniu (czerwiec 2024)

Badania laboratoryjne wykazały podwyższone stężenia wykładników stanu zapalnego, natomiast posiewy krwi i płynu z osierdzia były ujemne. W ramach diagnostyki ostrego zespołu wieńcowego oznaczono poziom tropoin, które nie wykazywały dynamiki. W celu wykluczenia rozwarstwienia aorty wykonano angiografię tomografii komputerowej (angio-TK). W badaniu uwidoczniło się jedynie płyn w obu jamach opłucnowych, zachyłku odbytniczo-pęcherzowym, przywątrobowo oraz okołosiedziowo.

Ze względu na cechy hiperwolemii leczenie obejmowało codzienne zabiegi hemodializ. Do terapii dołączono także glikokortykosteroidy. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano poprawę stanu klinicznego i ustąpienie duszności.

Omówienie

Diagnostyka różnicowa w omawianym przypadku obejmuje przede wszystkim mocznicowe oraz infekcyjne zapalenie osierdzia, po wykluczeniu rozwarstwienia aorty w badaniu angio-TK. Na etiologię wirusową może wskazywać przebyta łagodna infekcja dróg oddechowych, ponieważ to właśnie wirusy Coxsackie oraz adenowirusy są najczęstszą przyczyną wirusowego zapalenia osierdzia, choć może ono być również spowodowane wirusami SARS czy HIV [10]. Nie przeprowadzono jednak badań reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR), które mogłyby jednoznacznie potwierdzić etiologię wirusową. Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) i leukocytoza wskazywały natomiast na istniejące zakażenie, chociaż przy przyjęciu pacjent nie prezentował objawów infekcji i utrzymywał saturację na poziomie 95%. Szybki rozwój objawów po przebytej infekcji może sugerować etiologię wirusową jako przyczynę zapalenia osierdzia i tamponady.

Za etiologią mocznicową przemawia wywiad w kierunku niewydolności nerek oraz przewlekła dializoterapia. Mocznicowe zapalenie osierdzia może wystąpić zarówno przed rozpoczęciem dializ, jak i w ich trakcie. Wyróżnia się wtedy tzw. dializacyjne zapalenie osierdzia, które występuje głównie u pacjentów hemodializowanych, rzadziej z dializą otrzewnową. Przyczyną mogą być zarówno nieadekwatna terapia dializacyjna, jak i indywidualne predyspozycje pacjenta czy niestosowanie się do zaleceń

lekarskich [11]. Klinicznie mocznicowe zapalenie różni się od ostrego zapalenia osierdzia. Początek mocznicowego zapalenia osierdzia jest zazwyczaj powolny i poza tarcie osierdziowym inne objawy mogą być nieobecne. Leukocytoza i gorączka występują rzadko, również w EKG często nie ma istotnych odchyłeń [12]. W badaniu Rutsky'ego i Rostanda zapalenie osierdzia wystąpiło u 13% pacjentów poddawanych przewlekłej dializie w ciągu 13,7 lat obserwacji. Tamponada serca rozwinęła się u 20% pacjentów z zapaleniem osierdzia, a stan zagrażający tamponadą u 22% [11].

Leczenie zapalenia osierdzia u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek obejmuje rozpoczęcie lub intensyfikację dializ [4]. Pacjenci z mocznicowym zapaleniem osierdzia szybko reagują na rozpoczęcie terapii nerkozastępczej [13]. Schemat intensywnej dializy obejmuje 4 godziny dziennie przez 7–14 dni. Pacjent powinien być poddany ścisłej obserwacji, dodatkowo należy wykonywać badanie echokardiograficzne co 3 dni w celu monitorowania wielkości wysięku osierdziowego [13, 14]. Istotne jest unikanie ogólnoustrojowego leczenia przeciwkrzepegowego ze względu na zwiększone ryzyko krwawień i w związku z tym pretamponady lub tamponady [15].

W przypadku etiologii wirusowej pacjenci powinni otrzymać kolchicynę przez 3 miesiące oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w celu złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka nawrotu. Przy nawrocie zapalenia osierdzia leczenie kolchicyną należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy. Jeśli zapalenie nie ustępuje po zastosowaniu NLPZ i kolchicyny, często stosuje się kortykosteroidy. U niektórych pacjentów z wielokrotnymi nawrotami, mogącymi występować przez kilka lat, skuteczne okazały się leki blokujące interleukinę 1 (IL-1), które mogą być preferowane w porównaniu z kortykosteroidami [16]. U pacjentów z niewydolnością nerek możliwości stosowania NLPZ, kolchicyny oraz preparatów blokujących IL-1 są ograniczone [17]. W stadium G5 przewlekłej choroby nerek, jak w opisywanym przypadku, preferuje się glikokortykosteroidy.

Ze względu na niejednoznaczną etiologię zapalenia osierdzia zastosowano leczenie w kierunku zarówno etiologii mocznicowej, jak i infekcyjnej i uzyskano szybką poprawę

stanu pacjenta. Wykazano, że częstość poprawy w przypadku mocznicowego zapalenia osierdzia po intensyfikacji dializ jest większa u osób z krótszym niż 2 miesiące czasem leczenia nerkozastępczego. Z tego powodu pacjenci długo stosujący leczenie nerkozastępcze wymagają intensyfikacji terapii [17].

Mocznicowe zapalenie osierdzia może pojawić się także u skutecznie dializowanych pacjentów, przy nieznacznie podwyższonym stężeniu mocznika w surowicy, ponieważ obecne są inne toksyczne metabolity i wolne rodniki w wysokim stężeniu [8]. Zaobserwowano, że nawet niska uremia jest stanem prooksydacyjnym [18]. W badaniu Pupima i wsp. [19] wykazano, że dializa nie jest skuteczna w korekacji stresu oksydacyjnego oraz redukcji biomarkerów stanu zapalnego, a jedynie zmniejsza stężenie toksycznych metabolitów. To może być przyczyną występowania i gorszego przebiegu zapalenia osierdzia u pacjentów z wieloletnim leczeniem nerkozastępczym pomimo prawidłowego stężenia mocznika we krwi.

Chociaż u pacjenta dializowanego z zapaleniem osierdzia podejrzewa się przede wszystkim etiologię mocznicową, należy zawsze brać pod uwagę inne przyczyny. Niezależnie od etiologii, w sytuacjach nagłych, takich jak tamponada serca rozwijająca się w przebiegu zapalenia osierdzia, kluczowe znaczenie ma szybka diagnoza i wdrożenie odpowiedniego postępowania.

Podsumowanie

U pacjentów dializowanych ustalenie etiologii tamponady jest wyzwaniem diagnostycznym, ponieważ na pierwszy plan często wysuwa się mocznicowe zapalenie osierdzia, obecne wyłącznie u chorych z niewydolnością nerek. Należy jednak pamiętać o innych możliwych przyczynach i uwzględniać je w diagnostyce oraz leczeniu. Kluczowym elementem postępowania jest wczesne rozpoznanie tamponady oraz szybka perikardiocenteza.

Piśmiennictwo

1. Snyder MJ, Bepko J, White M. Acute pericarditis: diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2014; 89: 553–560
2. Ariyarajah V, Spodick DH. Acute pericarditis: diagnostic cues and common electrocardiographic manifestations. *Cardiol Rev*, 2007; 15: 24–30. doi: 10.1097/01.crd.0000210645.89717.34
3. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1042–1046. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.055
4. Bentata Y, Hamdi F, Chemlal A, et al. Uremic pericarditis in patients with end stage renal disease: prevalence, symptoms and outcome in 2017. *Am J Emerg Med*, 2018; 36: 464–466. doi: 10.1016/j.ajem.2017.11.048
5. Tseng JR, Lee MJ, Yen KC, et al. Course and outcome of dialysis pericarditis in diabetic patients treated with maintenance hemodialysis. *Kidney Blood Press Res*, 2009; 32: 17–23. doi: 10.1159/000201790
6. Ciceri P, Cozzolino M. Expanded haemodialysis as a current strategy to remove uremic toxins. *Toxins (Basel)*, 2021; 13: 380. doi: 10.3390/toxins13060380
7. Brady WJ, Sudhir A. Renal failure. In: Adams JG, ed. *Emergency Medicine: Clinical Essentials*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2013; p. 990–997.e1
8. Rehman KA, Betancor J, Xu B, et al. Uremic pericarditis, pericardial effusion, and constrictive pericarditis in end-stage renal disease: Insights and pathophysiology. *Clin Cardiol*, 2017; 40: 839–846. doi: 10.1002/clc.22770
9. Tonelli M, Pfeffer MA. Kidney disease and cardiovascular risk. *Annu Rev Med*, 2007; 58: 123–139. doi: 10.1146/annurev.med.58.071105.111123
10. Hoit BD. Overview of pericardial disease. *UpToDate*, 2023 (access: 26.10.2024)
11. Rutsky EA, Rostand SG. Treatment of uremic pericarditis and pericardial effusion. *Am J Kidney Dis*, 1987; 10: 2–8. doi: 10.1016/s0272-6386(87)80003-3
12. Sadjadi SA, Mashahdian A. Uremic pericarditis: a report of 30 cases and review of the literature. *Am J Case Rep*, 2015; 16: 169–173. doi: 10.12659/AJCR.893140
13. Rosen RJ, Valeri AM. Management of patients with kidney failure and pericarditis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023; 18: 270–272. doi: 10.2215/CJN.07470622
14. Alpert MA, Ravenscraft MD. Pericardial involvement in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*, 2003; 325: 228–236. doi: 10.1097/00000441-200304000-00009
15. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2015; 36: 2921–2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
16. Cremer PC, Klein AL, Imazio M. Diagnosis, risk stratification, and treatment of pericarditis: a review. *JAMA*, 2024; 332: 1090–1100. doi: 10.1001/jama.2024.12935
17. Imazio M. Acute pericarditis: Treatment and prognosis. *UpToDate*, 2024. (access: 15.11.2024)
18. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol*, 2004; 24: 469–473. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.026
19. Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, et al. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int*, 2004; 65: 2371–2379. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00656.x



RAK PŁASKONABŁONKOWY SKÓRY W BLIŹNIE POOPARZENIOWEJ – OPIS PRZYPADKU

Squamous cell carcinoma in a burn scar – a case report



Julia Weronika Nosko, Natalia Sioch, Sylwia Kołpaczyńska, Wojciech Jasek, Julia Krystyna Krotofil, Adrianna Alicja Truszyńska-Zawisza

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Kliniczny Oddział Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń, Polska

Julia Weronika Nosko – [ID 0000-0002-0740-226X](#)

Natalia Sioch – [ID 0009-0001-4812-6206](#)

Sylwia Kołpaczyńska – [ID 0009-0003-6432-1102](#)

Wojciech Jasek – [ID 0009-0006-5261-5711](#)

Julia Krystyna Krotofil – [ID 0009-0009-8309-4615](#)

Adrianna Alicja Truszyńska-Zawisza – [ID 0009-0006-0932-2083](#)

Streszczenie

Rak płaskonabłonkowy rozwijający się w bliźnie poparzeniowej, znany jako owrzodzenie Marjolina, jest rzadkim, ale agresywnym nowotworem skóry. W artykule opisano przypadek 63-letniego pacjenta, u którego rak płaskonabłonkowy rozwinął się na grzbietowej powierzchni śródreżca ręki lewej w miejscu blizny po oparzeniu termicznym sprzed 24 lat. Zmiana stopniowo ulegała owrzodzeniu. Nie poddawała się leczeniu miejscowemu. Po jej histopatologicznej weryfikacji oraz dodatkowych badań diagnostycznych przeprowadzono leczenie chirurgiczne polegające na całkowitej resekcji zmiany z jednoczesnym pokryciem ubytku przeszczepem skóry autologicznej pośredniej grubości pobranej z uda pacjenta. Opis przypadku podkreśla znaczenie wczesnej diagnostyki, regularnej kontroli blizn poparzeniowych oraz szybkiej reakcji na niepokojące objawy, co przyczynia się do poprawy rokowania pacjentów.

Abstract

Squamous cell carcinoma (SCC) arising in a burn scar, known as a Marjolin ulcer, is a rare aggressive skin cancer. We describe a case of a 63-year-old patient with squamous cell carcinoma arising from a 24-year-old thermal burn scar on the dorsal aspect of the left metacarpus. The lesion exhibited gradual ulceration. Local treatment was ineffective. Following histopathological verification and additional diagnostic workup, surgical intervention was undertaken. This consisted of complete resection of the lesion, with simultaneous coverage of the defect using an autologous intermediate-thickness skin graft harvested from the patient's thigh. The described case emphasises the importance of early diagnosis, regular follow-up of burn scars, and prompt intervention, all of which contribute to improving patient prognosis.

Słowa kluczowe: leczenie chirurgiczne; rak płaskonabłonkowy; blizna poparzeniowa; diagnostyka onkologiczna; owrzodzenie Marjolina

Keywords: surgical treatment; squamous cell cancer; burn scar; oncological diagnosis; Marjolin ulcer

DOI 10.53301/lw/204362

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.03.2025

Zaakceptowano do druku: 25.04.2025

Autor do korespondencji:

Julia Weronika Nosko
Kliniczny Oddział Chirurgii Plastycznej,
Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń, Wojskowy
Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy,
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: jul.nosko@gmail.com

Wstęp

Skóra jest największym narządem ludzkiego ciała, pełniącym funkcję ochronną przed czynnikami zewnętrznymi oraz uczestniczącym w regulacji temperatury, gospodarce wodno-elektrolitowej oraz reakcjach immunologicznych [1]. Utrzymuje homeostazę całego organizmu, chroniąc organizm przed szkodliwymi bodźcami zewnętrznymi [2]. Po oparzeniu skóra jest uszkodzona i traci ciągłość, przez co przestaje być barierą mechaniczną i biologiczną dla czynników zewnętrznych [3].

Według dostępnej literatury od 1–2% przypadków raków skóry rozwija się w bliznach pooparzeniowych [4].

Termin „owrzodzenie Marjolina” opisuje powstawanie złośliwego guza w przewlekle zmienionej zapalnie skórce, takiej jak niegojące się owrzodzenia, blizny pooparzeniowe lub tkanka bliznowata powstała w wyniku wcześniejszego urazu [5]. Zazwyczaj pacjent doznaje uszkodzenia tkanek z bliznami lub przewlektym owrzodzeniem na kilka dziesięcioleci przed diagnozą. Owrzodzenie Marjolina jest na ogół uznawane za bardzo agresywny nowotwór o wysokiej śmiertelności [6]. Przewlekły wrzód lub blizna nagle zmieniająca swoje cechy jest wskazaniem do przeprowadzenia badania diagnostycznego [7]. Do 2% przewlekłych blizn po oparzeniach może przekształcić się w nowotwory złośliwe. Większość z nich to raki płaskonabłonkowe, czyli kolczystokomórkowe (ang. *squamous cell carcinoma*, SCC), a rzadziej raki podstawnokomórkowe (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) [8]. Częstość występowania czerniaka złośliwego w takich zmianach (ang. *malignant melanoma*, MM) jest wyjątkowo niska [9].

Wczesna diagnostyka oraz dalsze leczenie chirurgiczne wpływają na lepsze rokowanie pacjenta [10].

W przedstawionej pracy opisano przypadek pacjenta ze zmianą SCC kończyny górnej lewej po oparzeniu termicznym.

Opis przypadku

Pacjent, lat 63, został przyjęty w trybie planowym do Klinicznego Oddziału Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie w celu leczenia operacyjnego zmiany nowotworowej skóry na grzbietowej powierzchni śródreżca lewej ręki.

Z historii chorobowej wynika, iż pacjent zgłosił się do Poradni Przeszpitalnej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie w listopadzie 2024 r. W wywiadzie podawał oparzenie termiczne II stopnia lewej ręki i głowy, powstałe na skutek kontaktu z płomieniem około 24 lata temu. Rana po oparzeniu wygoiła się, pozostawiając blizny pooparzeniowe. Od tego czasu pacjent obserwował okresowe pęknięcia skóry oraz mikrourazy w obrębie blizny. Od czerwca 2024 roku w miejscu blizny na grzbietowej powierzchni śródreżca ręki lewej zaczęło rozwijać się przewlekle owrzodzenie, które stopniowo się powiększało. Leczenie miejscowe nie przynosiło efektów. Zmiana skórna nie wykazywała tendencji do gojenia, była przewlektą raną. We wrześniu 2024 roku pobrano wycinek ze zmiany skórnej grzbietowej powierzchni śródreżca lewego do

badania histopatologicznego. Wynik potwierdził zmianę nowotworową – raka płaskonabłonkowego. Po uzyskaniu wyniku histopatologicznego skierowano pacjenta na pogłębioną diagnostykę, którą przeprowadzono w grudniu 2024 r. Badania laboratoryjne krwi nie wykazały znaczących odchyśleń od wartości referencyjnych. Badanie ultrasonograficzne obwodowych węzłów chłonnych nie uwidocznilo powiększonych węzłów szyjnych, nad- i podobojczykowych, pachowych ani pachwinowych. Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, ze wzmocnieniem kontrastowym i bez niego, nie wykazała odchyśleń w kontekście onkologicznym, nie uwidocznila przerzutów. Wykonano rezonans magnetyczny kończyny górnej ze wzmocnieniem kontrastowym w celu określenia rozległości choroby oraz wykluczenia przerzutów nowotworowych. W badaniu opisano niejednorodną zmianę o wymiarach 13 mm (przednio-tylny) × 46 mm (poprzeczny) × 79 mm (kраниokaudalny), umiejscowioną w części grzbietowej, w obrębie skóry i tkanki podskórnej ręki lewej, ulegającą nieregularnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego, naciekającą tkankę podskórną oraz powodującą obrzęk okolicznych tkanek miękkich. Na wysokości głowy III kości śródreżca zmiana naciekała tkankę tłuszczową oraz przylegała do naczyń, nie sięgała jednak ścięgien prostowników palców.

Pacjenta przyjęto na Kliniczny Oddział Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie w styczniu 2025 r.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono zmianę o charakterze centralnie kalaforowatego, owrzodziałego guza o wymiarach około 10 cm × 5 cm, zlokalizowaną na grzbietowej powierzchni śródreżca ręki lewej (ryc. 1).

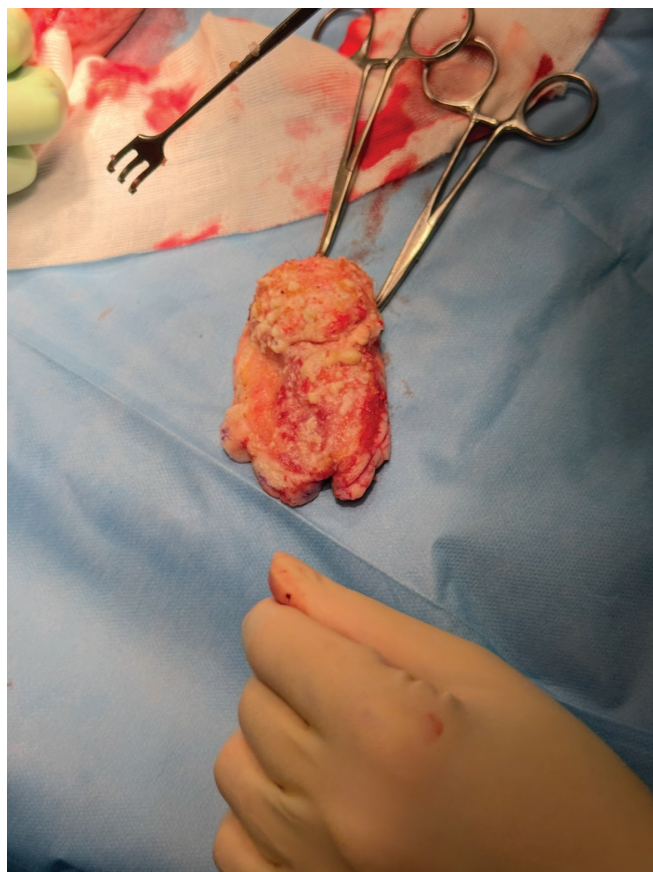
Pacjent choruje na nadciśnienie tętnicze w przeszłości przeszedł cholecysektomię metodą klasyczną. Alergie i uczulenia na leki neguje. Przyjmuje na stałe walsartan z hydrochlorotiazylem oraz amlodypinę. Zawodowo pracuje fizycznie jako cukiernik. Pacjent został zakwalifikowany do leczenia chirurgicznego. W warunkach bloku operacyjnego, w znieczuleniu ogólnym, przeprowadzono całkowitą resekcję zmiany nowotworowej z zachowaniem odpowiednich marginesów onkologicznych (ryc. 2). Pobrany materiał wysłano do badania histopatologicznego, starannie oznaczając bieguny zmiany w celu oceny resekcyjności nowotworu (ryc. 3).

Ubytek tkanek pokryto jednocześnie przeszczepem skóry pośredniej grubości pobranym z lewego uda pacjenta. Przebieg okołoperacyjny oraz wczesny okres pooperacyjny były niepowikłane. W trakcie hospitalizacji wykonywano regularne zmiany opatrunków. Obserwowano gojenie się ran pooperacyjnych w stopniu zadowalającym. W drugiej dobie pooperacyjnej pobrano wymaz z rany w celu identyfikacji ewentualnych drobnoustrojów i umożliwienia włączenia antybiotykoterapii celowanej w razie potrzeby. W drugiej dobie po operacji pacjent w stanie ogólnym i miejscowym dobrym został wypisany do domu z zaleceniami.

Pierwsza kontrola ambulatoryjna odbyła się tydzień po zabiegu (ryc. 4). Rana goiła się prawidłowo, bez cech zakażenia. Nie obserwowano wycieku treści ropnej. Pod-



Rycina 1. Zmiana skórna na ręce lewej pacjenta



Rycina 2. Resekowana zmiana nowotworowa z ręki lewej w obrębie blizny – obraz śródoperacyjny



Rycina 3. Stan po wycięciu zmiany skórnej z przeszczepem skóry pośredniej grubości – efekt pooperacyjny



Rycina 4. Stan po zabiegu operacyjnym po 1 tygodniu

czas kolejnej kontroli, przeprowadzonej 20 lutego 2025 r. (około 3 tygodni po operacji) potwierdzono dalsze prawidłowe gojenie (ryc. 5).

Wynik badania histopatologicznego, uzyskany około 3 tygodnie od zabiegu, potwierdził rozpoznanie raka płaskonabłonkowego inwazyjnego skóry, G1, o maksymalnym wymiarze 83 mm i głębokości naciekania 12 mm. Stwierdzono obecność naciekania naczyń limfatycznych, natomiast nie wykazano neuroinwazji. Marginesy chirurgiczne były wolne od nacieku nowotworowego.

Pacjent pozostaje pod obserwacją onkologiczną w trybie ambulatoryjnym przez kolejne 2 lata.

Omówienie

Owrzodzenie Marjolina to nowotwór złośliwy rozwijający się w miejscu uprzednio uszkodzonej skóry, w bliznach, często w przewlekle niegojących się ranach. Patofizjologia jego powstawania pozostaje przedmiotem dyskusji od wielu lat, jednak uważa się, że do powstania zmiany przyczyniają się obszary tkanki bliznowatej, które utraciły komórki układu odpornościowego skóry [11]. Zmiany te cechują się agresywnym przebiegiem, złym rokowaniem oraz skłonnością do nawrotów [5]. Najczęściej spotykanym typem histologicznym jest rak płaskonabłonkowy. Rozwija się zazwyczaj w bliznach o przewlekłym, wieloletnim przebiegu [12].

W niektórych grupach etnicznych nie jest to zjawisko rzadkie, jednak w warunkach europejskich występuje



Rycina 5. Stan po zabiegu operacyjnym po około 3 tygodniach

sporadycznie [13]. Nowotwór najczęściej rozpoznawany jest u pacjentów w piątej dekadzie życia, przy czym mężczyźni chorują trzykrotnie częściej niż kobiety. Najczęściej lokalizuje się on na kończynach dolnych (ponad 50%), rzadziej na kończynach górnych, tułowiu i głowie [14].

W opiece nad pacjentami z bliznami poparzeniowymi istotne jest zachowanie czujności onkologicznej. Szczególną uwagę powinny zwracać rany o przewlekłym charakterze, które nie wykazują tendencji do pełnego wygojenia. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia umożliwi podjęcie terapii w stadium, w którym możliwe jest całkowite usunięcie zmiany [13]. Przerzuty są najistotniejszym czynnikiem rokowniczym. Regionalne przerzuty obserwuje się w 20–66% przypadków, a odległe w 14% [15].

Najczęstszą metodą leczenia jest radykalne wycięcie zmiany z okolicznymi węzłami chłonnymi, a w przypadku braku możliwości zachowania odpowiedniego marginesu zdrowej tkanki – amputacja kończyny obejmująca zajęte struktury nerwowo-naczyniowe. Leczenie neoadjuwantowe oraz adjuwantowe zaleca się u pacjentów z przerzutami odległymi oraz z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Radioterapia miejscowa jest alternatywą u chorych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne lub u których lokalizacja guza uniemożliwia jego radykalne usunięcie. Należy jednak pamiętać, że napromienianie może prowadzić do zaburzeń procesów gojenia [15].

Warto zwrócić uwagę na postępowanie w przypadku pacjentów po oparzeniach na wczesnym etapie leczenia, a mianowicie na zabiegi zabezpieczające oparzone miejsce bezpośrednio po urazie. Mogą one okazać się kluczowe w wieloletniej obserwacji klinicznej oraz przyczynić się do zapobiegania zmianom rozrostowym w obrębie uszkodzonych tkanek. Chociaż uważa się, że po oparzeniu występuje okres utajenia wynoszący 25–40 lat przed rozwojem nowotworu złośliwego, może on pojawić się już po 3 miesiącach. Ryzyko nawrotu po radykalnej operacji wynosi 14,7% [16].

Dowiedziano, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między oparzeniami a późniejszym ryzykiem rozwoju raka płaskonabłonkowego. Ze względu na złe rokowanie w zaawansowanym raku blizny najlepszym postępowaniem wobec pacjentów poparzonych jest wykonywanie wczesnych przeszczepów skóry, aby uniknąć nawracających owrzodzeń w obrębie blizny. W ostatnich latach, być może ze względu na częstsze stosowanie tej metody, zauważono zmniejszenie częstości występowania nowotworów w bliznach po oparzeniach [12].

Zdiagnozowanie zmiany patologicznej w obrębie blizny poparzeniowej nie powinno jednak uśpić czujności lekarza. W bliznach tego rodzaju zaobserwowano zjawisko występowania różnych typów komórek patologicznych u jednego pacjenta. Znany jest przypadek pacjentki, u której w rozległej bliznie poparzeniowej zidentyfikowano raka płaskonabłonkowego *in situ*, czerniaka *in situ* oraz wielojądrową reakcję komórek olbrzymich [12]. Zaobserwowanie zmiany w jednym obszarze blizny nie może prowadzić do zbagatelizowania pozostałych jej

części. Nowotwory w obrębie różnych okolic blizny mogą występować wieloogniskowo, dlatego ważna jest kontrola i możliwie wczesne leczenie oparzeń na całym ich obszarze.

Opisano przypadek pacjenta z mnogimi czerniakami w bliznie w obrębie prawego boku ciała oraz kończyny górnej. W trakcie leczenia zmiany nowotworowe zostały wycięte, a powstała łoża pokryta przeszczepem skóry o pośredniej grubości. W czasie diagnostyki nie stwierdzono przerzutów nowotworu. Podkreśla to znaczenie diagnostyki na wczesnym etapie [17].

Owrzodzenia Marjolina występują w naszym środowisku, często w bliznach po oparzeniach, które pozostawiono do wtórnego samowygojenia. W leczeniu przewlekłych niegojących się owrzodzeń wymagana jest czujna obserwacja. Wszystkie podejrzane zmiany powinny zostać poddane biopsji [18]. Wczesne rozpoznanie, agresywne leczenie owrzodzeń Marjolina oraz ścisła obserwacja są kluczowe dla zdrowia pacjentów [12].

Podsumowanie

Rak płaskonabłonkowy rozwijający się w obrębie blizny pooparzeniowej, określane jako owrzodzenie Marjolina, jest rzadkim, lecz bardzo agresywnym schorzeniem skóry. Przypadek 63-letniego pacjenta potwierdza, że przewlekle zmieniona skóra w obrębie blizny może stać się podłożem dla nowotworu nawet wiele lat po urazie. Obserwacja blizny, odpowiednia pielęgnacja oraz nielekceważenie objawów, takich jak krwawienie, zmiana wyglądu blizny, świąd czy skłonność do urazów, mają istotne znaczenie w profilaktyce nowotworowej. Wczesna diagnostyka histopatologiczna przewlekłych, niegojących się ran w obrębie blizn pooparzeniowych odgrywa kluczową rolę w dalszym leczeniu oraz rokowaniu pacjenta, co podkreśla konieczność współpracy pacjenta z lekarzem w celu jak najwcześniejszego uchwycenia nieprawidłowości w obrębie rany. Leczenie chirurgiczne z zachowaniem odpowiednich marginesów onkologicznych oraz jednoczesnym pokryciem ubytków przeszczepem skóry autologicznej pośredniej grubości jest skuteczną metodą terapeutyczną. Regularna kontrola onkologiczna i ścisła obserwacja pacjentów po zabiegu odgrywają kluczową rolę w profilaktyce nawrotów oraz poprawie wyników leczenia. Opisany przypadek podkreśla znaczenie szybkiej diagnostyki onkologicznej oraz właściwego postępowania w przypadku pojawienia się zmian w obrębie blizny pooparzeniowej.

Piśmiennictwo

- Rajkumar J, Chandan N, Lio P, Shi V. The skin barrier and moisturization: function, disruption, and mechanisms of repair. *Skin Pharmacol Physiol*, 2023; 36: 174–185. doi: 10.1159/000534136
- Guan J, Wu C, He Y, Lu F. Skin-associated adipocytes in skin barrier immunity: A mini-review. *Front Immunol*, 2023; 14: 1116548. doi: 10.3389/fimmu.2023.1116548
- Lee HJ, Kim M. Skin barrier function and the microbiome. *Int J Mol Sci*, 2022; 23: 13071. doi: 10.3390/ijms232113071
- Jellouli-Elloumi A, Kochbati L, Dhraief S, et al. Cancers sur cicatrice de brûlure: 62 cas [Cancers arising from burn scars: 62 cases]. *Ann Dermatol Venerol*, 2003; 130: 413–416. French
- Marietta M, Crane JS. Marjolin Ulcer. [Updated 2025 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532861/>
- Kanth AM, Heiman AJ, Nair L, et al. Current trends in management of marjolin's ulcer: a systematic review. *J Burn Care Res*, 2021; 42: 144–151. doi: 10.1093/jbcr/iraa128
- Steffensen SM, Sørensen JA. [Marjolin's ulcer in scarred tissue and non-healing ulcers]. *Ugeskr Laeger*, 2014; 176: V04140219. Danish
- Corchado-Cobos R, García-Sancho N, González-Sarmiento R, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: from biology to therapy. *Int J Mol Sci*, 2020; 21: 2956. doi: 10.3390/ijms21082956
- Kikuchi H, Nishida T, Kurokawa M, et al. Three cases of malignant melanoma arising on burn scars. *J Dermatol*, 2003; 30: 617–624. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00445.x
- Perez M, Abisaad JA, Rojas KD, et al. Skin cancer: primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. *J Am Acad Dermatol*, 2022; 87: 255–268. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.066
- Bostwick J, 3rd, Pendergrast WJ, Jr, Vasconez LO. Marjolin's ulcer: an immunologically privileged tumor? *Plast Reconstr Surg*, 1976; 57: 66–69
- Huang CY, Feng CH, Hsiao YC, et al. Burn scar carcinoma. *J Dermatolog Treat*, 2010; 21: 350–356. doi: 10.3109/09546630903386580
- Chalya PL, Mabula JB, Rambau P, et al. Marjolin's ulcers at a university teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 56 cases. *World J Surg Oncol*, 2012; 10: 38. doi: 10.1186/1477-7819-10-38
- Zieliński T, Lewandowska M. Owrodzenie Marjolina – nowotwór złośliwy rozwijający się na podłożu przewlekłych owrodzeń i blizn. Analiza 8 przypadków [Marjolin's ulcer – malignancy developing in chronic ulcers and scars. Analysis of 8 cases] *Przegl Dermatol*, 2010; 97: 38–42
- Bazaliński D, Przybek-Mita J, Barańska B, Więch P. Marjolin's ulcer in chronic wounds – review of available literature. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2017; 21: 197–202. doi: 10.5114/wo.2017.70109
- Soto-Dávalos BA, Cortés-Flores AO, Bandera-Delgado A, et al. Neoplasia maligna en cicatriz de quemadura: úlcera de Marjolin. Informe de dos casos y revisión de la literatura [Malignant neoplasm in burn scar: Marjolin's ulcer. Report of two cases and review of the literature]. *Cir Cir*, 2008; 76: 329–331. Spanish
- Hwang K, Han JY, Lee SI. Multiple malignant melanomas at different burn scar areas: a case report. *Dermatol Surg*, 2004; 30 (4 Pt 1): 562–565. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30179.x
- Skaggs R, Coldiron B. Skin biopsy and skin cancer treatment use in the Medicare population, 1993 to 2016. *J Am Acad Dermatol*, 2021; 84: 53–59. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.030

