VARIA Pharmaceutica

Tom II



Aleksander K. Smakosz (red.)

PHARMACOPOLA

VARIA

PHARMACEUTICA

TOM II

Seria wydawnicza **Varia Pharmaceutica**

Wspieraj na Patronite.pl

Postaw kawę

Varia Pharmacutica
Tom II

Redakcja

Aleksander K. Smakosz



PHARMACOPOLA

Wrocław | Częstochowa 2026

Projekt graficzny książki, koncepcja, projekt okładki, przygotowanie do druku,
dobór i edycja grafik, redakcja wydawnicza i naukowa
Aleksander K. Smakosz

Artykuły/rozdziały zostały poddane recenzji naukowej

© Copyright by Pharmacopola & Aleksander K. Smakosz, Częstochowa, Wrocław 2025
© Copyright by Autorzy poszczególnych rozdziałów, Częstochowa, Wrocław 2025

Wszystkie prawa zastrzeżone. Poza uczciwym, osobistym wykorzystaniem w celu nauki, badań, analizy, oceny (Ustawa o prawie autorskim i prawach pokrewnych z dnia 4 lutego 1994), żadna część tej publikacji nie może być reprodukowana, przechowywana w bazach danych ani transmitowana w żadnej postaci, ani żadnymi środkami przekazu (elektronicznie, fotokopie, optycznie), bez uprzedniej, pisemnej zgody właścicieli praw autorskich.

Treści przedstawione w niniejszej publikacji mają wyłącznie charakter edukacyjny/informacyjny i nie stanowi profesjonalnej porady lekarskiej. Informacje zawarte w tej publikacji nie mogą stanowić podstawy do podejmowania działań o charakterze leczniczym i nie mogą zastąpić konsultacji lekarskiej. Autorzy i wydawca nie ponoszą odpowiedzialności za skutki wykorzystania informacji zawartych w publikacji.

Wydanie II, poprawione
Wrocław 2026

e-ISBN 978-83-68421-15-6

Wydawca
Pharmacopola (imprint wydawcy PHARMACOPOLA Aleksander Smakosz)
www.pharmacopola.pl
redakcja@pharmacopola.pl
facebook.com/pharmacopolawydawnictwo
instagram.com/pharmacopolawydawnictwo
instagram.com/alexander_gulosus

PHARMACOPOLA Aleksander Smakosz
ul. Skłodowskiej-Curie 25/1, 42-200 Częstochowa
aleksander.smakosz@pharmacopola.pl

Spis treści

Polimorfizm i amorfizm – omówienie zjawiska oraz metod otrzymywania form amorficznych na przykładzie dasatynibu 13

Leczenie przeciwgrzybicze w terapii pacjentów onkologicznych 29

Leki przeciwnowotworowe z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych — charakterystyka leków i ich oddziaływanie z białkami osocza 37

Dasatynib — charakterystyka substancji, i jej właściwości farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne 51

Ostra białaczka szpikowa — klasyfikacja, objawy, diagnostyka oraz leczenie 67

Farmakologiczne modulowanie NETosis w profilaktyce TRALI: możliwości i ograniczenia 77

Pentaksyna 3 jako potencjalny biomarker diagnostyczny aktywności zapalnej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego — przegląd aktualnych doniesień 86

Pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych jako szczególna grupa immunoniekompetentna — wyzwania terapeutyczne 97

Znaczenie diagnostyczne i interpretacja wyników oznaczeń CRP, hs-CRP i prokalcytoniny 110



Dotychczasowe tomy w serii

Tom I. https://pharmacopola.pl/varia-pharmaceutica-tom-i/

Tom II. https://pharmacopola.pl/varia-pharmaceutica-tom-ii/

Słowa od redaktora

Szanowni Państwo!

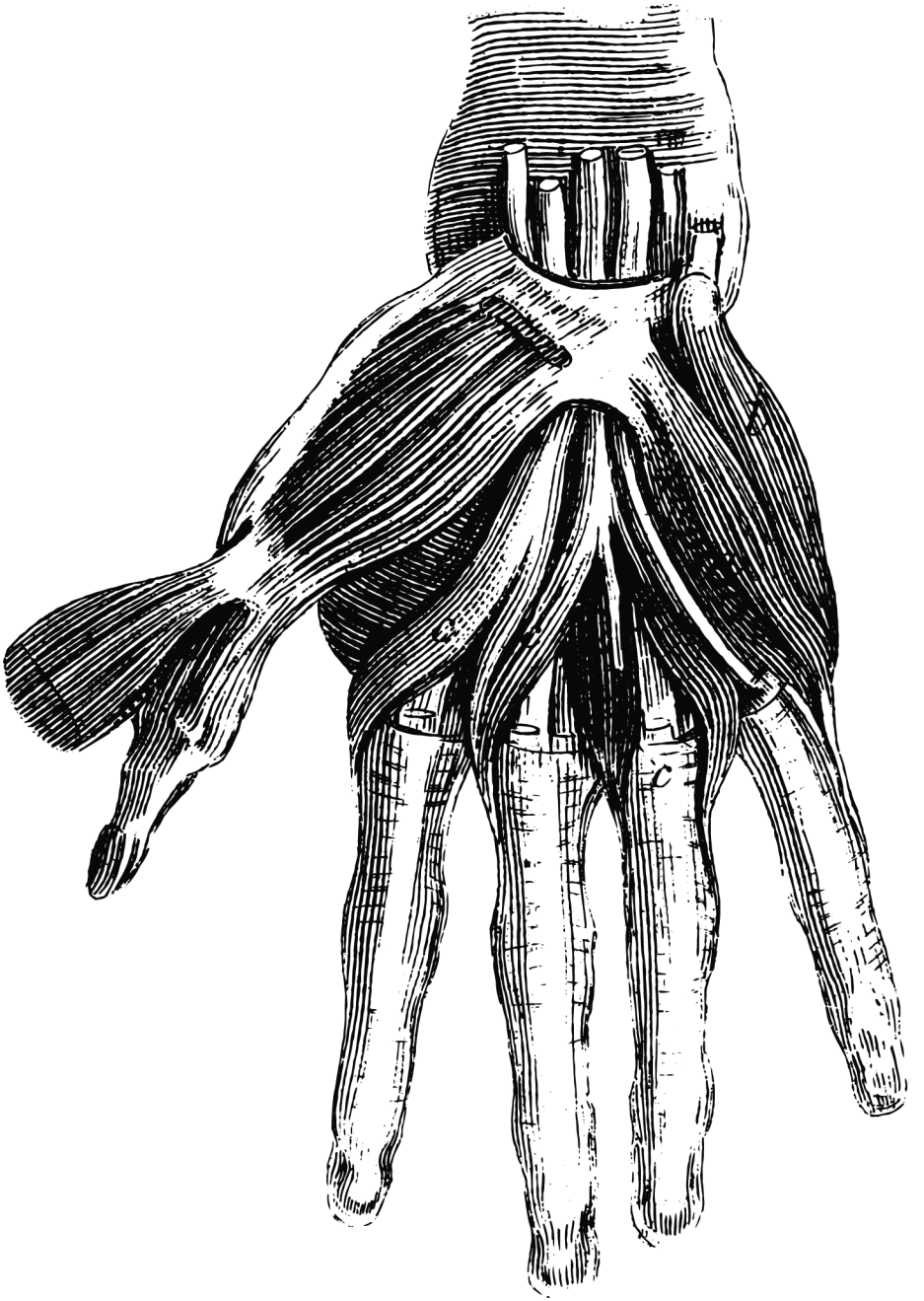
Farmacja, jako dziedzina ściśle związana z rozwojem nauk biomedycznych, nieustannie dostarcza nowych rozwiązań w zakresie diagnostyki, terapii oraz wspomagania procesów leczenia.

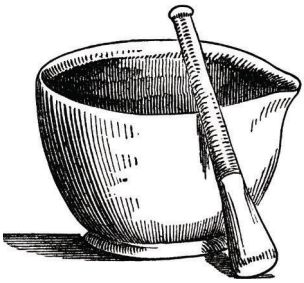
Prezentowany, II tom serii ***Varia Pharmaceutica*** stanowi przegląd wybranych zagadnień z zakresu farmakologii onkologicznej, technologii postaci leku oraz współczesnych metod leczenia i diagnostyki chorób nowotworowych.

W poszczególnych rozdziałach autorzy przedstawili zagadnienia związane z polimorfizmem i amorfizmem substancji czynnych, ze szczególnym uwzględnieniem dasatynibu — leku należącego do inhibitorów kinaz tyrozynowych, który został również szerzej scharakteryzowany pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Omówiono także praktyczne aspekty leczenia przeciwgrzybiczego u pacjentów onkologicznych oraz aktualne podejście do diagnostyki i terapii ostrej białaczki szpikowej

Niniejsza publikacja skierowana jest do przedstawicieli zawodów medycznych i farmaceutycznych, a także naukowców zainteresowanych nowoczesnymi strategiami terapeutycznymi i molekularnymi podstawami leczenia. Zawarte treści nie tylko odzwierciedlają aktualny stan wiedzy, ale również wskazują kierunki dalszych badań i rozwoju w zakresie personalizacji terapii onkologicznej.

mgr farm. Aleksander K. Smakosz
ORCID 0000-0001-8458-6413
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Katedra Biologii i Botaniki Farmaceutycznej





CZĘŚĆ I

Chemia medyczna i farmaceutyczna

Chcesz z nami współpracować?

Napisz na redakcja@pharmacopola.pl

Wydajemy książki popularnonaukowe, monografie naukowe , bezpłatne czasopismo branżowe „Pharmacopola", książki abstraktów i wiele więcej.

Zajmujemy się również przygotowywaniem publikacji do druku, recenzją naukową, redakcją naukową i korektą przesłanych tekstów.

Zapraszamy na nasz portal **pharmacopola.pl**, gdzie znajduje się wiele bezpłatnych artykułów i publikacji *open-access.*

PHARMACOPOLA
WYDAWNICTWO NAUKOWE I SPECJALISTYCZNE

Aleksander K. Smakosz

Wykłady, artykuły i konsultacje

Karty SDS | Certyfikaty alergenów i zgodności z IFRA | Toksykologia i fitochemia olejków eterycznych | Chemia żywności | Historia farmacji i medycyny | Etnofarmakologia

www.gulosus.pl

@gulosus

@alexander_gulosus

aleksander.smakosz@pharmacopola.pl



I Polimorfizm i amorfizm – omówienie zjawiska oraz metod otrzymywania form amorficznych na przykładzie dasatynibu

Agnieszka Kmieć[1], Mateusz Nowak[1], Katarzyna Słoma[1], Kamila Kowalska[1], Maciej Nawaryński[1], Magdalena Jeczeń[1]

1. Polimorfizm

Polimorfizm to zjawisko, w którym dana substancja chemiczna — niezależnie od tego, czy jest jednoskładnikowa czy wieloskładnikowa — może tworzyć różne formy krystaliczne. Różnice te wynikają z odmiennego sposobu uporządkowania atomów lub cząsteczek w obrębie sieci krystalicznej. Polimorficzne formy krystaliczne można podzielić na trzy główne typy: konformacyjne, tautomeryczne oraz sontonowe. Polimorfy konformacyjne powstają w wyniku rotacji grup funkcyjnych w obrębie cząsteczki, prowadzącej do różnych ułożeń konformerów w sieci krystalicznej. Tautomeryczne formy polimorficzne wynikają z obecności różnych tautomerycznych struktur tej samej substancji, które krystalizują w odmienny sposób. Z kolei polimorfy sontonowe różnią się tym, które grupy funkcyjne uczestniczą w kluczowych oddziaływaniach – zwykle wiązaniach wodorowych — odpowiedzialnych za organizację sieci krystalicznej.

Związki chemiczne zawierające grupy funkcyjne takie jak –OH, $–NH_2$ czy –COOH są szczególnie podatne na tworzenie wielu form polimorficznych, co wynika z ich zdolności do tworzenia silnych wiązań wodorowych (Thakuria et al., 2017).

[1] Badacz niezależny

Mimo że wszystkie polimorfy danego związku wykazują identyczne właściwości w stanie ciekłym i gazowym, to w fazie stałej ich zachowanie może się znacznie różnić. Układ cząsteczek w strukturze krystalicznej wpływa na właściwości takie jak rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania, stabilność fizyczna, chemiczna i mechaniczna, a także higroskopijność. Właśnie dlatego rozpuszczalność różnych form polimorficznych, bezpośrednio powiązana z biodostępnością substancji czynnych, zyskała duże znaczenie w przemyśle farmaceutycznym (Thakuria et al., 2017).

Podczas procesów krystalizacji lub przemian fazowych mogą powstawać nie tylko różne formy polimorficzne, ale także fazy amorficzne oraz solwaty — związki zawierające cząsteczki rozpuszczalnika w swojej strukturze. Jeżeli rozpuszczalnikiem jest woda, tworzy się hydrat. Związki tego typu, czyli hydraty i inne solwaty, określane są mianem pseudopolimorfów. Zarówno polimorfy, jak i pseudopolimorfy w stanie stałym różnią się wieloma właściwościami fizykochemicznymi, takimi jak: temperatura topnienia, pojemność cieplna, gęstość, lepkość, rozpuszczalność, przewodnictwo czy stabilność. Dodatkowo, przechowywanie lub przetwarzanie substancji może prowadzić do przejścia z jednej formy polimorficznej w inną. Jeśli zmiana ta jest odwracalna, mówimy o enancjotropii, w przeciwnym przypadku — o monotropii.

Mieszaniny różnych form polimorficznych mogą powstawać podczas wielu operacji farmaceutycznych, takich jak mielenie, desolwatacja, przemiany polimorficzne, a także krystalizacja form amorficznych lub niekontrolowane warunki krystalizacji (Yu et al., 1998).

2. Amorfizm

Stan amorficzny cechuje się brakiem uporządkowanej struktury cząsteczek, co przypomina układ charakterystyczny dla cieczy (Giron, 1995). Do najbardziej znanych przykładów amorficznych ciał stałych należą makrocząsteczkowe związki, takie jak białka czy polimery. W ostatnich latach obserwuje się jednak wzrost zainteresowania oraz częstsze występowanie amorficznych postaci również wśród

organicznych związków drobnocząsteczkowych. Takie substancje zazwyczaj wykazują niższą stabilność fizykochemiczną w porównaniu do form krystalicznych, jednak posiadają szereg korzystnych właściwości — są mniej gęste, szybciej i łatwiej się rozpuszczają, a także charakteryzują się większą higroskopijnością (Yu et al., 1998).

3. Znaczenie amorfizmu w przemyśle farmaceutycznym

Z praktycznego punktu widzenia, właściwości te mogą mieć istotne znaczenie w przemyśle farmaceutycznym, szczególnie w kontekście poprawy biodostępności trudno rozpuszczalnych substancji czynnych. Niemniej, konieczność zapewnienia odpowiedniej stabilności amorficznych form leków pozostaje poważnym wyzwaniem technologicznym.

W celu zwiększenia dostępności farmaceutycznej substancji czynnych (API, ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*) stosuje się szereg strategii technologicznych. Do najczęściej wykorzystywanych należą m.in.:

- otrzymywanie różnych form polimorficznych,
- tworzenie ko-kryształów,
- zmniejszanie rozmiaru cząstek,
- projektowanie układów z udziałem nośników,
- amorfizacja substancji leczniczej (Meng et al., 2015).

Krystaliczne formy API charakteryzują się uporządkowaną strukturą o dalekim zasięgu, co przekłada się na ich wysoką stabilność zarówno chemiczną, jak i fizyczną. W przeciwieństwie do nich, formy amorficzne wykazują jedynie lokalne uporządkowanie cząsteczek, których pozycje nie są jednoznacznie określone i mogą ulegać zmianom w wyniku zwiększonej ruchliwości molekularnej. To właśnie ta cecha sprawia, że amorficzne ciała stałe cechują się niższą stabilnością fizykochemiczną w porównaniu do ich krystalicznych odpowiedników (Thakuria et al., 2017; Włodarski et al., 2014).

Z drugiej strony, amorficzne formy substancji leczniczych wykazują wyższą energię wewnętrzną oraz większą objętość właściwą, co przekłada się na lepszą rozpuszczalność i zwiększoną biodostępność (Hancock et al., 1997).

Niemniej, formy te mają naturalną tendencję do spontanicznego przekształcania się w bardziej stabilną strukturę krystaliczną, co może nastąpić podczas procesów technologicznych lub przechowywania.

Pomimo tej ograniczonej stabilności, zalety wynikające z poprawy rozpuszczalności i biodostępności substancji czynnych doprowadziły do wprowadzenia na rynek farmaceutyczny preparatów zawierających API w formie amorficznej (Hancock et al., 1997). Przykłady takich leków to m.in.

- zafirlukast (Accolate®) (Madsen et al., 2016),
- aksetyl cefuroksymu (Ceftin®),
- chlorowodorek chinaprilu (Accupril®) (Thakuria et al., 2017),
- nabilon (Cesamet®),
- połączenie lopinawiru z rytonawirem (Kaletra®),
- takrolimus (Prograf®), dostępne jako amorficzne stałe rozproszenia (Bhujbal et al., 2021).

4. Metody otrzymywanie form amorficznych substancji leczniczych

Układy amorficzne należą do struktur wysokoenergetycznych, których otrzymanie wymaga dostarczenia znacznej ilości energii, wystarczającej do rozerwania uporządkowanej sieci krystalicznej (Meng et al., 2015), (Nagapudi et al., 2018). Wybór odpowiedniej metody amorfizacji zależy głównie od właściwości fizykochemicznych danej substancji czynnej.

4.1. Odparowanie rozpuszczalnika

Amorfizacja przez usuwanie rozpuszczalnika polega na rozpuszczeniu API i nośnika w lotnym, farmaceutycznie dopuszczalnym rozpuszczalniku, który następnie jest usuwany w obniżonym ciśnieniu — najczęściej za pomocą wyparki rotacyjnej, suszenia rozpyłowego lub liofilizacji (Kanaujia et al., 2015). Metoda ta, szczególnie przy użyciu wyparki, jest szeroko stosowana na wczesnych etapach prac nad lekiem ze względu na niskie zużycie substancji i prostotę wykonania. Kluczowe jest prowadzenie procesu w umiarkowanej temperaturze, aby uniknąć

separacji faz wynikającej ze zwiększonej ruchliwości cząsteczek (Kanaujia et al., 2015).

4.2. Suszenie rozpyłowe

Suszenie rozpyłowe to jednoetapowy proces umożliwiający uzyskanie amorficznych cząstek zarówno w skali laboratoryjnej, jak i przemysłowej. Pozwala na suszenie roztworów, emulsji czy zawiesin, często w atmosferze obojętnej (np. azotu), co zwiększa wybór rozpuszczalników, w tym łatwopalnych (Paluch et al., 2009). Umożliwia także pracę w układach zamkniętych z odzyskiem rozpuszczalnika. Zaletą jest niski poziom resztkowego rozpuszczalnika i dobra jednorodność cząstek. Do potencjalnych problemów należą m.in. zatkanie dysz czy destabilizacja emulsji (Paluch et al., 2009).

4.3. Ekstruzja topliwa

Ekstruzja topliwa polega na stapianiu API z nośnikiem w wysokiej temperaturze, a następnie gwałtownym chłodzeniu w celu otrzymania amorficznej dyspersji (Vasconcelos et al., 2016). Proces ten jest skalowalny, nie wymaga użycia rozpuszczalników i znajduje szerokie zastosowanie przemysłowe, szczególnie z użyciem wytłaczarek dwuśrubowych. Urządzenia te oferują lepsze mieszanie, krótszy czas przebywania materiału oraz mniejsze ryzyko przegrzewania. Nośnikiem mogą być m.in. PVP, kopowidony, PEG, estry celulozy oraz specjalistyczne polimery takie jak Soluplus® czy HPMC typu Affinisol® (Huang et al., 2016; Liu et al., 2012; Lu et al., 2014; Sakurai et al., 2012).

4.4. Mielenie mechaniczne

Mechaniczne rozerwanie sieci krystalicznej, np. za pomocą młynów planetarnych, może prowadzić do amorfizacji substancji (Descamps et al., 2007). Warunkiem efektywności jest prowadzenie procesu poniżej temperatury zeszklenia API. Intensywność mielenia zależy od parametrów takich jak czas, prędkość i stosunek masy kulek do proszku.

Metoda ta była stosowana m.in. do amorfizacji tadalafilu (Krupa et al., 2016; Loh et al., 2015).

4.5. Kriomielenie

Kriomielenie to technika polegająca na mieleniu zamrożonego materiału w obecności ciekłego azotu, co ogranicza wzrost temperatury i zapobiega rekystalizacji (Nagapudi et al., 2018; Loh et al., 2015). Dzięki podwyższonej kruchości substancji oraz redukcji energii cieplnej, metoda ta nadaje się do API termolabilnych lub elastycznych. Zastosowano ją np. do amorfizacji gibenklamidu, indometacyny, karbamazepiny i ketokonazolu (Wojnarowska et al., 2010; Trasi et al., 2012). Wadą może być zwiększone ryzyko degradacji chemicznej niektórych leków, jak furosemid (Adrjanowicz et al., 2011).

5. Formy polimorficzne dasatynibu

Identyfikacja prawdziwych polimorfów rozpoczyna się od ustalenia czy dane formy stałe mają taki sam skład chemiczny. Struktury polimorfów są najdokładniej określane przy użyciu dyfraktometrii rentgenowskiej monokryształu. Poszczególne polimorfy także można rozróżnić za pomocą DSC oraz TGA, w zależności od rodzajów przejść fazowych, które zachodzą podczas ogrzewania, takich jak topnienie, desolwatacja, przejście ciało stałe–ciało stałe, krystalizacja i zeszklenie. Techniki termiczne są podstawowym źródłem danych, służącym do określania względnej stabilności polimorfów w połączeniu z badaniem konwersji polimorficznej, rozpuszczalności lub wewnętrznej szybkości rozpuszczania (Yu et al., 2007).

Badanie polimorfizmu leków i substancji pomocniczych jest ważnym elementem prac preformulacyjnych (Giron, 1995). Lekiem posiadającym wiele odmian zarówno polimorficznych, jak i pseudo-polimorficznych jest badany przeze mnie dasatynib. Badania dotyczące wytwarzania nowych form polimorficznych, opisujące techniki ich uzyskiwania, mają na celu odkrycie nowych form polimorfów o jak najlepszych właściwościach fizykochemicznych. Poniżej przedstawiono

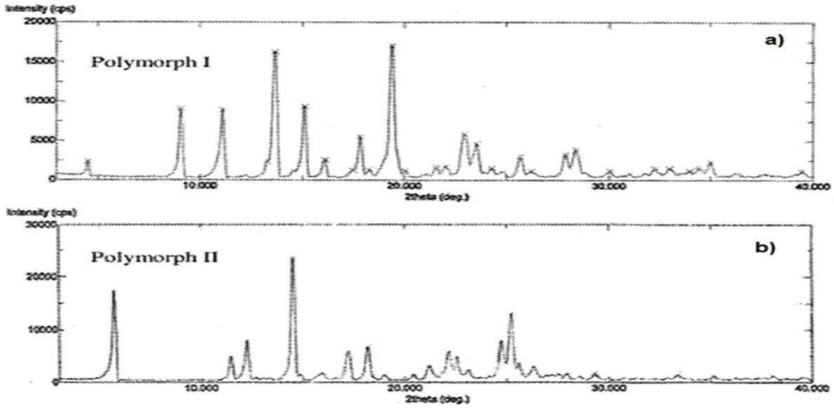
dwie odmiany polimorficzne dasatynibu (forma I i II), wyróżniające się wysoką stabilnością, wobec tego mogą być wykorzystane w procesie formulacji i produkcji na skalę przemysłową, a ponadto są odpowiednie do długotrwałego przechowywania (Yan et al., 2014).

Polimorf I jest monohydratem dasatynibu, który został otrzymany w wyniku rozpuszczenia dasatynibu w DMF lub DMSO, a następnie ogrzewania w zakresie temperatur 40-100 °C do momentu rozpuszczenia. Następnie, kontynuując ogrzewanie dodano mieszaninę wody dejonizowanej i rozpuszczalnika organicznego, w którym dasatynib jest nierozpuszczalny lub słabo rozpuszczalny. Po zakończeniu dodawania kroplami mieszaniny i utrzymaniu temperatury przez określony czas, mieszaninę reakcyjną poddaje się stopniowemu ochładzaniu do temperatury 0-5 °C. W wyniku przeprowadzonego procesu następuje proces krystalizacji, a powstający produkt filtruje się i suszy w temperaturze 50 °C, pod ciśnieniem –0.095 MPa w ciągu 12 h (Yan et al., 2014).

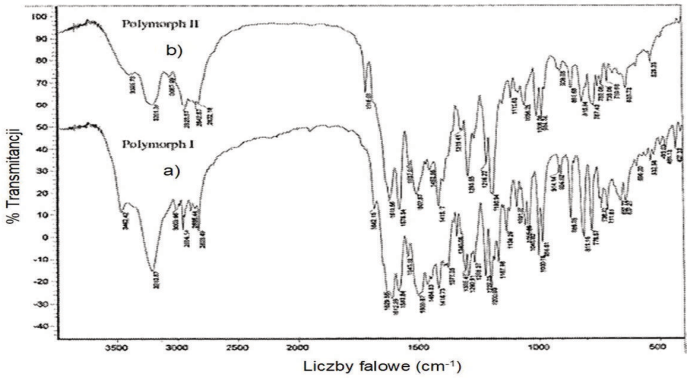
Polimorf II jest przykładem typowego solwatu. Otrzymanie takiej stałej formy dasatynibu rozpoczyna się od rozpuszczenia dasatynibu w bezwodnym DMF lub w bezwodnym DMSO poprzez mieszanie i ogrzewanie. Następnie otrzymany roztwór dodaje się do bezwodnego rozpuszczalnika organicznego, w którym dasatynib jest nierozpuszczalny lub słabo rozpuszczalny. Kolejny etap polega na odparowaniu rozpuszczalnika organicznego oraz przefiltrowaniu otrzymanego ciała stałego. Ostatnim procesem jest suszenie w temperaturze 50 °C, pod ciśnieniem –0.095 MPa w ciągu 12 h (Yan et al., 2014).

Na widmie uzyskanym metodą dyfrkatometrii rentgenowskiej (XRPD) dla Polimorfu I (rysunek 1a) widoczne są dwa charakterystyczne refleksy przy kątach 9,1° 2θ oraz 19,4° 2θ. Z kolei podczas badań dyfrakcyjnych polimorfu II (rysunek 1b) zarejestrowano specyficzne dla niego refleksy przy wartościach kątowych 5,7° 2θ oraz 14.5° 2θ. Dla obu polimorfów na widmie XRPD oprócz reprezentatywnych dla nich refleksów, widoczne są liczne mniej intensywne refleksy (Yan et al., 2014). Obecność licznych intensywnych refleksów potwierdza krystaliczny charakter badanych form

polimorficznych. Porównując oba dyfraktogramy można wysunąć wniosek, że substancje te są dwoma odmianami polimorficznymi tej samej substancji, ponieważ znacznie różnią się położeniem kątowym najbardziej reprezentacyjnych refleksów.



☞ Ilustracja 1. Widma XRPD Polimorfu I (a) oraz Polimorfu II (b) (Yan et al., 2014)



☞ Ilustracja 2. Widma FT-IR Polimorfu I (a) oraz Polimorfu II (b) (Yan et al., 2014)

☞ Tabela 1. Charakterystyczne grupy funkcyjne Polimorfu I oraz Polimorfu II (Korashy et al., 2014), (Yan et al., 2014)

Polimorf I liczba falowa (cm^{-1})	Polimorf II liczba falowa (cm^{-1})	Grupa funkcyjna
3462,42	3395,73	N-H
3210,67	3201,34	O-H
1629,58	1619,56	C=O
1612,25		
1583,84	1578,34	HC=CH
1000,19	1006,06	C-O
1040,6	1056,29	

Na widmach FT-IR badanych odmian polimorficznych (rysunek 2) zarejestrowano silne pasma absorpcyjne przy liczbach falowych przedstawionych poniżej w tabeli (tabela 1). Porównując je z dostępnymi danymi literaturowymi dla krystalicznego dasatynibu, można potwierdzić obecność charakterystycznych dla niego grup funkcyjnych (tabela 1) (Korashy et al., 2014).

Na krzywej otrzymanej metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) dla polimorfu I (rysunek 3a) zarejestrowano dwa efekty endotermiczne: pierwszy w temperaturze ok. 120 °C, związany jest z dehydratacją oraz drugi, intensywny pik endotermiczny w 286,5 °C, świadczący o topnieniu związku. Natomiast krzywa DSC (rysunek 3b) dla polimorfu II charakteryzuje się występowaniem dwóch efektów endotermicznych pomiędzy 160 °C i 210 °C, z których jeden jest większym szczytem endotermicznym w temperaturze około 193 °C.

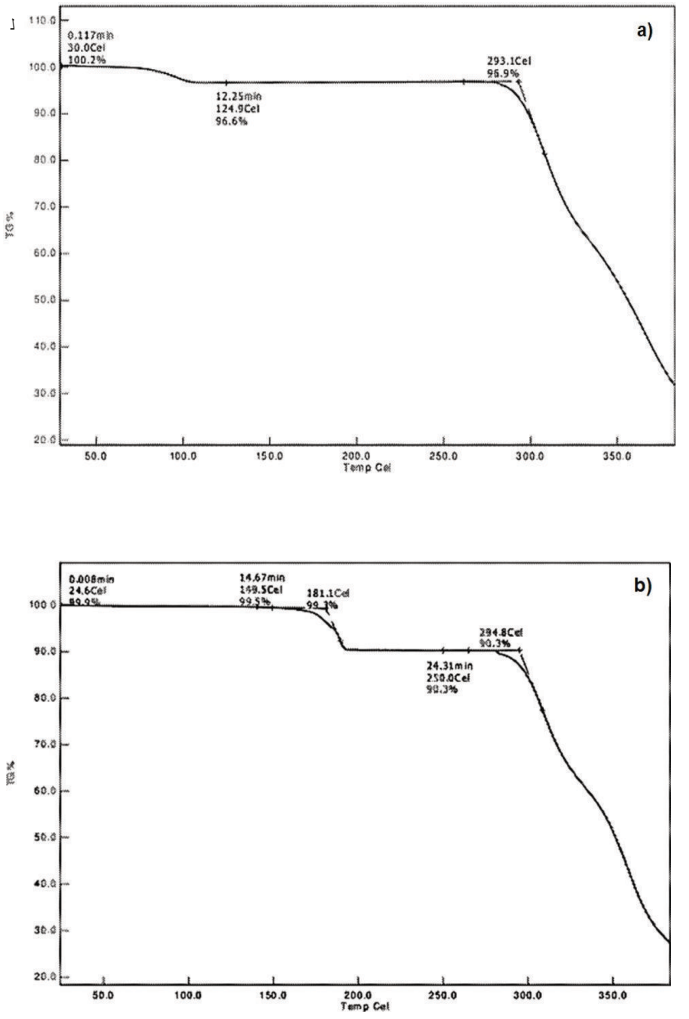
Trzeci, intensywny pik endotermiczny odpowiadający temperaturze topnienia obserwowany jest w temperaturze około 286,67 °C (Yan et al., 2014).

Badanie DSC umożliwiło wyznaczenie temperatur topnienia poszczególnych odmian polimorficznych dasatynibu, które wynoszą: 284-290 °C dla polimorfu I oraz 280-290 °C dla polimorfu II (Yan et al., 2014).

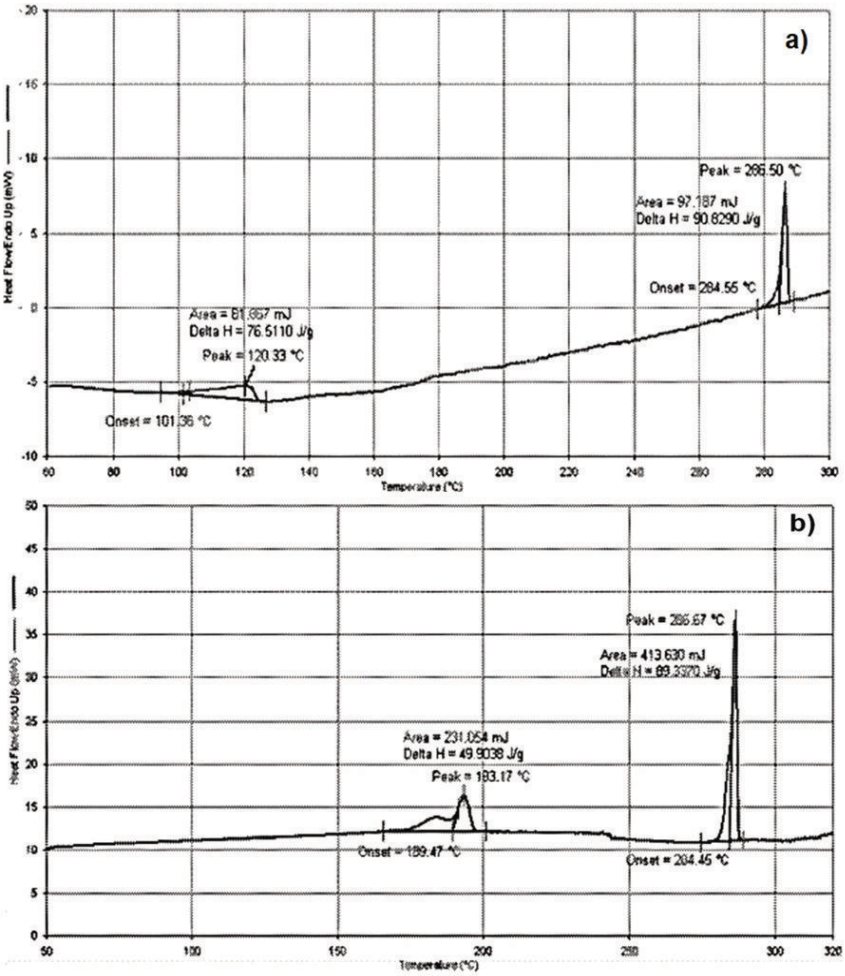
Z badań termograwimetrycznych (TGA) (rysunek 4a) wynika, że pierwszy ubytek masy Polimorfu I następuje w temperaturze ok. 125 °C i związany jest z dehydratacją dasatynibu. Rozkład tej odmiany polimorficznej rozpoczyna się w temperaturze około 293 °C. W przypadku Polimorfu II (rysunek 4b) pierwszy ubytek masy zauważalny jest w temperaturze ok. 181 °C i związany jest on z utratą wody. Rozkład tej odmiany polimorficznej rozpoczyna się w temperaturze ok. 294 °C (Yan et al., 2014).

6. Podsumowanie

Polimorfizm to zdolność substancji chemicznej do tworzenia różnych form krystalicznych, które różnią się ułożeniem cząsteczek w sieci krystalicznej i właściwościami fizykochemicznymi. Formy te dzielą się na konformacyjne, tautomeryczne i sontonowe, a ich różnice mają znaczenie zwłaszcza w przemyśle farmaceutycznym ze względu na wpływ na biodostępność leków. Oprócz polimorfów, wyróżnia się także pseudopolimorfy, czyli solwaty i hydraty. Amorficzne formy leków, choć mniej stabilne, mają lepszą rozpuszczalność i szybkość działania. Ich otrzymywanie możliwe jest różnymi metodami, m.in. suszeniem rozpyłowym, ekstruzją czy mielenie mechaniczne. Przykładem leku o różnych formach stałych jest dasatynib, który występuje jako polimorf I (monohydrat) i polimorf II (solwat). Obie formy różnią się widmem XRPD i FT-IR oraz temperaturą topnienia. Charakterystyka ich struktury i stabilności pozwala na ich wykorzystanie w produkcji farmaceutycznej.



☞ Ilustracja 4. Krzywe TGA Polimorfu I (a) oraz Polimorfu II (b) (Yan et al., 2014)



☞ Ilustracja 5. Krzywe DSC Polimorfu I (a) oraz Polimorfu II (b) (Yan et al., 2014)

7. Bibliografia

Adrjanowicz K., Kaminski K., Grzybowska K., Hawelek L., Paluch M., Gruszka I., Zakowiecki D., Sawicki W., Lepek P., Kamysz W., Guzik L. (2011). Effect of cryogrinding on chemical stability of the sparingly water-soluble drug furosemide. Pharmaceutical Research, 28(12), 3220–3236, doi: 10.1007/s11095-011-0492-7

Bhujbal S. V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawal A., Karki S., Taylor L. S., Kumar S., Zhou Q. (2021). Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. Acta Pharmaceutica Sinica B, 11(9), 2505–2536, doi: 10.1016/j.apsb.2021.03.018

Descamps M., Willart J. F., Dudognon E., Caron V. (2007). Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: the role of T(g). Journal of Pharmaceutical Sciences, 96(6), 1398–1407, doi: 10.1002/jps.20806

Giron D. (1995). Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates. Thermochimica Acta, 248, 1–59, doi: 10.1016/0040-6031(94)01847-4

Hancock B. C., Zografi G. (1997). Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. Journal of Pharmaceutical Sciences, 86(1), 1–12, doi: 10.1021/js9601896

Huang S., O'Donnell K. P., Keen J. M., Rickard M. A., McGinity J. W., Williams R. O. (2016). A New Extrudable Form of Hypromellose: AFFINISOL™ HPMC HME. AAPS PharmSciTech, 17(1), 106–119, doi: 10.1208/s12249-015-0343-4

Kanaujia P., Poovizhi P., Nga W. K., Tan R. B. H. (2015). Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. Powder Technology, 285, 2–15, doi: 10.1016/j.powtec.2015.07.014

Korashy H. M., Rahman A. F. M. M., Kassem M. G. (2014). Dasatinib. In: Wermuth C. G. (Ed.), Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, 39, 205–237, doi: 10.1016/B978-0-12-800173-7.00006-5

Krupa A., Descamps M., Willart J. F., Strach B., Wyska E., Jachowicz R., Danède F. (2016). High-Energy Ball Milling as Green Process To Vitrify Tadalafil and Improve Bioavailability. Molecular Pharmaceutics, 13(12), 3891–3902, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00552

Liu X., Lu M., Guo Z., Huang L., Feng X., Wu C. (2012). Improving the chemical stability of amorphous solid dispersion with cocrystal technique by hot melt extrusion. Pharmaceutical Research, 29(3), 806–817, doi: 10.1007/s11095-011-0607-2

Loh Z. H., Samanta A. K., Heng P. W. S. (2015). Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 10(4), 255–274, doi: 10.1016/j.ajps.2014.12.006

Lu M., Guo Z., Li Y., Pang H., Lin L., Liu X., Pan X., Wu C. (2014). Application of hot melt extrusion for poorly water-soluble drugs: limitations, advances and future prospects. Current Pharmaceutical Design, 20(3), 369–387, doi: 10.2174/13816128200314010915314 4

Madsen C. M., Boyd B., Rades T., Müllertz A. (2016). Supersaturation of zafirlukast in fasted and fed state intestinal media with and without precipitation inhibitors. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 91, 31–39, doi: 10.1016/j.ejps.2016.05.017

Meng F., Gala U., Chauhan H. (2015). Classification of solid dispersions: correlation to (I) stability and solubility (II) preparation and characterization techniques. Drug Development and Industrial Pharmacy, 41(9), 1401–1415, doi: 10.3109/03639045.2014.971027

agapudi K., Janan J. (2008). Amorphous Active Pharmaceutical Ingredients in Preclinical Studies: Preparation, Characterization, and Formulation. Current Bioactive Compounds, 4(3), 213–224, doi: 10.2174/157340708785132911

Paluch K., Tajber L. (2009). Zarys metod charakterystyki fizykochemicznej układów amorficznych produkowanych metodą suszenia rozpyłowego. Farmacja Polska, 65(2), 93–99

Sakurai A., Sakai T., Sako K., Maitani Y. (2012). Polymer combination increased both physical stability and oral absorption of solid dispersions containing a low glass transition temperature drug: physicochemical characterization and in vivo study. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 60(4), 459–464, doi: 10.1248/cpb.60.459

Thakuria R., Thakur T. S. (2017). Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science. Comprehensive Supramolecular Chemistry II, 3, 283–309, doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.12449-7

Trasi N. S., Byrn S. R. (2012). Mechanically Induced Amorphization of Drugs: A Study of the Thermal Behavior of Cryomilled Compounds. AAPS PharmSciTech, 13(3), 772–784, doi: 10.1208/s12249-012-9792-6

Vasconcelos T., Marques S., Neves J., Sarmento B. (2016). Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. Advanced Drug Delivery Reviews, 100, 85–101, doi: 10.1016/j.addr.2016.01.012

Włodarski K., Sawicki W., Paluch K. J., Tajber L., Grembecka M., Hawelek L., Worjanowska Z., Grzybowska K., Talik E., Paluch M. (2014). The influence of amorphization methods on the apparent solubility and dissolution rate of tadalafil. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 62, 132–140, doi: 10.1016/j.ejps.2014.05.003

Wojnarowska Z., Grzybowska K., Adrjanowicz K., Kaminski K., Paluch M., Hawelek L., Wrzalik R., Dulski M., Sawicki W.,

Mazgalski J., Tukalska A., Bieg T. (2010). Study of the amorphous glibenclamide drug: analysis of the molecular dynamics of quenched and cryomilled material. Molecular Pharmaceutics, 7(5), 1692–1707, doi: 10.1021/mp100104x

Yan R., Yang H., Xu Y. (2014). Polymorphs of Dasatinib, preparation methods and pharmaceutical compositions thereof. US Patent 8,884,013 B2, 1–40

Yu L., Reutzel S. M., Stephenson G. A. (1998). Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. Pharmaceutical Science & Technology Today, 1(3), 118–127, doi: 10.1016/S1461-5347(98)00033-4

API – (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*) – substancja czynna

DSC – (ang. *Differential Scanning Calorimetry*) - skaningowa kalorymetria różnicowa

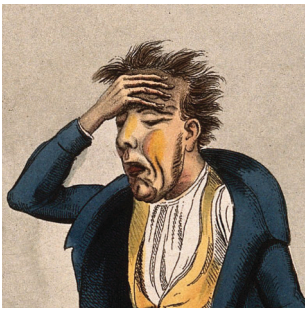
TGA – (ang. *Thermogravimetric analysis*) - analiza termograwimetryczna

DMF - dimetyloformamid

DMSO – (ang. *dimethyl sulfoxide*) — dimetylosulfotlenek

XRPD – (ang. *X-Ray Powder Diffraction*) – rentgenowska dyfraktometria proszkowa

FT-IR – (ang. *Fourier-transform infrared spectroscopy*) — spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera



CZĘŚĆ II

Farmakologia

Chcesz z nami współpracować?

Napisz na redakcja@pharmacopola.pl

Wydajemy książki popularnonaukowe, monografie naukowe , bezpłatne czasopismo branżowe „Pharmacopola", książki abstraktów i wiele więcej.

Zajmujemy się również przygotowywaniem publikacji do druku, recenzją naukową, redakcją naukową i korektą przesłanych tekstów.

Zapraszamy na nasz portal **pharmacopola.pl**, gdzie znajduje się wiele bezpłatnych artykułów i publikacji *open-access.*

PHARMACOPOLA
WYDAWNICTWO NAUKOWE I SPECJALISTYCZNE

Aleksander K. Smakosz

Wykłady, artykuły i konsultacje

Karty SDS | Certyfikaty alergenów i zgodności z IFRA | Toksykologia i fitochemia olejków eterycznych | Chemia żywności | Historia farmacji i medycyny | Etnofarmakologia

www.gulosus.pl

@gulosus

@alexander_gulosus

aleksander.smakosz@pharmacopola.pl



II Leczenie przeciwgrzybicze w terapii pacjentów onkologicznych

Agnieszka Kmieć[1], Mateusz Nowak[1], Katarzyna Słoma[1], Kamila Kowalska[1], Maciej Nawaryński[1], Magdalena Jeczeń[1]

1. Leki przeciwgrzybicze — charakterystyka

1.1. Azole

Przykładowe leki należące do tej grupy to ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worikonazol, posakonazol. Mechanizm działania azoli polega na hamowaniu enzymu 14α-demetylazę zależnego od cytochromu P450, który odpowiada za przekształcenie lanosterolu w ergosterol, który jest kluczowym składnikiem błony komórkowej grzybów. Blokada tego szlaku prowadzi do zaburzeń struktury i funkcji błony komórkowej grzyba, co hamuje jego wzrost i rozmnażanie. Azole znalazły zastosowanie zarówno w leczeniu grzybic układowych, jak i powierzchniowych.

1.2. Echinokandyny

Do substancji z tej gurpy można zaliczyć między innymi kaspofunginę czy mikafunginę. Leki te hamują syntazę β-(1,3)-D-glukanu, enzym odpowiedzialny za syntezę glukanu — składnika ściany komórkowej grzybów. Upośledzenie struktury ściany komórkowej prowadzi do lizy komórki grzybiczej. Stosowane głównie w leczeniu inwazyjnych zakażeń

[1] Badacz niezależny

wywołanych przez *Candida* i *Aspergillus*.

1.3. Polieny

Zaliczyć do nich można amfoterycynę B i nystatynę. Mechanizm działania polienów polega na wiązaniu się bezpośrednio z ergosterolem w błonie komórkowej grzybów, tworząc pory, przez które wypływają jony i inne ważne składniki komórkowe. Powoduje to śmierć komórki grzyba. Zastosowanie:

- amfoterycyna B — ciężkie, układowe infekcje grzybicze;
- nystatyna — grzybice jamy ustnej, przewodu pokarmowego i skóry.

1.4. Alliloaminy

Do leków tej grupy zalicza się między innymi terbinafina. Allyloaminy amują działanie enzymu epoksydazy skwalenu, co prowadzi do nagromadzenia skwalenu (toksycznego dla komórki grzyba) i zahamowania biosyntezy ergosterolu. Zastosowanie znalazły głównie w terapii grzybic skóry i paznokci (dermatofitozy).

1.5. Pirydonokarboksamidy (hydroksypirydony)

Lek z tej grupy to cyklopiroksolamina. Substancja ta zaburza transport jonów i funkcje enzymów w komórce grzybiczej, w tym peroksydaz i katalaz. Wykazuje także działanie przeciwbakteryjnie i przeciwzapalnie. Stosowana jest w leczeniu powierzchniowych grzybic skóry i paznokci.

2. Inwazyjne zakażenia grzybicze

Stany znacznego osłabienia odporności, zwłaszcza związane z neutropenią oraz limfopenią (szczególnie limfocytów CD4+), są głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia układowych zakażeń grzybiczych. Takie zaburzenia immunologiczne mogą wynikać zarówno z choroby podstawowej, jak i z prowadzonego leczenia, w tym chemioterapii, radioterapii czy stosowania leków immunosupresyjnych. Wszystkie te czynniki istotnie zwiększają podatność pacjentów na infekcje wywołane przez drożdżaki i grzyby pleśniowe. Z tego względu

chorzy onkologiczni należą do populacji szczególnie narażonej na rozwój inwazyjnych grzybic. Często u tych pacjentów występuje kilka współistniejących czynników ryzyka, takich jak neutropenia, limfopenia, uszkodzenie błon śluzowych czy przewlekłe stosowanie antybiotyków (Biliński et al., 2008).

Największa częstość występowania grzybic układowych dotyczy osób po przeszczepieniu narządów, zwłaszcza przeszczepach allogenicznych komórek krwiotwórczych (dotyczy to 10–20% pacjentów), a także chorych z ostrymi białaczkami (ok. 10%). Śmiertelność w przebiegu takich zakażeń sięga od 30 do 70%, co czyni je poważnym zagrożeniem klinicznym. Najczęściej identyfikowanymi patogenami są grzyby z rodzajów *Candida* i *Aspergillus*.

Candida może wywoływać zakażenia nie tylko u osób z immunosupresją, ale także u pacjentów pozbawionych istotnych zaburzeń odporności, np. po rozległych operacjach jamy brzusznej, hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii czy żywionych pozajelitowo. Z kolei zakażenia wywołane przez *Aspergillus* dotyczą niemal wyłącznie pacjentów z ciężkimi deficytami odporności. W ostatnim czasie obserwuje się również wzrost liczby zakażeń powodowanych przez mniej typowe grzyby, takie jak *Fusarium*, *Trichosporon* czy *Scedosporium* (Biliński et al., 2008).

Ze względu na wysoką zaraźliwość i śmiertelność grzybic w grupie pacjentów z obniżoną odpornością, leczenie przeciwgrzybicze może przybierać różne formy: profilaktyczną, empiryczną, wyprzedzającą lub celowaną. Profilaktykę należy wdrażać u osób z największym ryzykiem zakażenia. Leczenie empiryczne stosuje się u pacjentów z neutropenią, którzy mimo stosowania antybiotyków o szerokim spektrum wciąż gorączkują, nawet jeśli brak objawów klinicznych grzybicy.

Terapia wyprzedzająca polega na leczeniu chorych z neutropenią i gorączką, u których podejrzewa się wczesne zakażenie grzybicze na podstawie objawów klinicznych i/albo badań pomocniczych. Leczenie celowane wdraża się, gdy zakażenie grzybicze zostanie jednoznacznie potwierdzone w badaniach. Przy wyborze odpowiedniego leczenia należy uwzględniać gatunek patogenu, rozległość zmian oraz

potencjalną toksyczność i interakcje leków przeciwgrzybiczych (Biliński et al., 2008). NCCN przygotowało wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwgrzybiczych w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Kierunek leczenia opiera się na przypisaniu danego pacjenta do poszczególnej grupy ryzyka. Zaleca się również zakończenie stosowania kilka dni wcześniej leków przeciwgrzybiczych przed planowaną chemioterapią (Kacprzyk et al., 2016).

☞ Tabela 1. Grupy ryzyka infekcji u osób chorych na nowotwory (Kacprzyk et al., 2016)

Ryzyko	**Choroba podstawowa**	**Częstość występowania gorączki neutropenicznej**	**Profilaktyka przeciwgrzybicza**
Niskie	Neutropenia < 7 dni, chemioterapia nowotworów litych	Niska	Nie jest zalecana
Pośrednie	Chłoniaki, przewlekła białaczka limfatyczna, terapia analogami puryn	Zazwyczaj wysoka	Wskazane zastosowanie profilaktyki
Wysokie	Ostra białaczka szpikowa, terapia alemtuzumabem, przeszczepienie allogeniczne komórek macierzystych	Zazwyczaj wysoka	Wskazane zastosowanie profilaktyki

3. Leki przeciwgrzybicze — wpływ na metabolizm i wiązanie z białkami innych leków stosowanych w terapii

Wiązanie leków przeciwgrzybiczych z białkami osocza odgrywa kluczową rolę w ich farmakokinetyce, wpływając na biodostępność, dystrybucję i czas działania leku. Ketokonazol wykazuje bardzo silne powinowactwo do białek osocza — w warunkach in vitro wiąże się z nimi w około 99% (Schafer-Korting et al., 1991). Dla porównania, flukonazol wiąże się jedynie w około 14% (Arredondo et al., 1999). Oba leki, podobnie jak ibrutynib i imatynib, wiążą się z albuminą ludzką (HSA), a dokładnie z jej subdomeną IIA zawierającą resztę tryptofanową (Gowda et al., 2015; Zhang et al., 2014). Ponadto, obserwuje się ich zdolność do tworzenia kompleksów również z hemoglobiną — zarówno z łańcuchami α, jak i β globiny (Wu et al., 2014).

Wysoki stopień wiązania z albuminą oznacza, że znaczna część leku pozostaje w postaci nieaktywnej farmakologicznie, związana z białkiem. W przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, takich jak cytostatyki, które również silnie wiążą się z albuminą, może dojść do konkurencji o miejsca wiążące. W rezultacie może nastąpić wzrost stężenia wolnej, aktywnej postaci danego leku przeciwnowotworowego, co zwiększa ryzyko toksyczności i działań niepożądanych. Zjawisko to ma szczególne znaczenie w terapii onkologicznej, gdzie margines terapeutyczny jest często wąski. Przykładowo, imatynib — stosowany w leczeniu białaczek — również silnie wiąże się z albuminą, co potencjalnie może prowadzić do istotnych interakcji z azolami (Gowda et al., 2015; Zhang et al., 2014).

Ponadto, interakcje te mogą wpływać na farmakokinetykę leków poprzez zmianę ich objętości dystrybucji, klirensu oraz okresu półtrwania, co jest szczególnie istotne u pacjentów z chorobami nowotworowymi, u których występuje wiele współistniejących zaburzeń metabolicznych oraz politerapia. Wszystkie pochodne azolowe wykazują działanie hamujące na enzymy cytochromu P450, co jest istotnym mechanizmem potencjalnych interakcji lekowych.

Ketokonazol oraz itrakonazol zaliczane są do silnych inhibitorów enzymatycznych — powodują one pięciokrotny wzrost pola pod krzywą (AUC) dla leków metabolizowanych przez CYP lub zmniejszenie ich klirensu o ponad 80% (Wysokiński et al., 2011).

Z kolei worikonazol i flukonazol wykazują umiarkowane działanie hamujące – zwiększają AUC dwukrotnie i redukują klirens o 50–80% (Wysokiński et al., 2011).

Hamowanie izoenzymów CYP, zwłaszcza CYP3A4, może prowadzić do wydłużenia czasu eliminacji leków przeciwnowotworowych, takich jak cyklofosfamid, paklitaksel czy winblastyna, które są metabolizowane właśnie przez ten szlak. W konsekwencji może dojść do kumulacji tych leków w organizmie, co zwiększa ryzyko toksyczności hematologicznej, neurologicznej lub wątrobowej (Kacprzyk et al., 2016).

Dodatkowo, ketokonazol — jako inhibitor steroidogenezy — hamuje syntezę kortykosteroidów, co może prowadzić do zaburzeń hormonalnych. Właśnie z tego powodu nie stosuje się go obecnie w leczeniu grzybic, lecz wyłącznie w terapii zespołu Cushinga jako lek *off-label* (Juszczak et al., 2014).

U pacjentów z nowotworami przyjmujących glikokortykosteroidy, takie działanie ketokonazolu może osłabić skuteczność leczenia immunosupresyjnego lub nasilić działania niepożądane związane z niedoborem kortyzolu.

Leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, mimo swojej skuteczności, mogą również powodować działania niepożądane, z których najczęstsze to dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz hepatotoksyczność — objawiająca się zwykle podwyższeniem poziomu aminotransferaz (Korbut, 2017). Ich stosowanie wymaga zatem ostrożności, szczególnie u pacjentów onkologicznych przyjmujących wiele leków metabolizowanych w wątrobie.

4. Zastosowanie leków przeciwgrzybiczych w chemoprewencji nowotworów

Badania wykazały, że flukonazol i ketokonazol mogą być stosowane

w chemoprewencji nowotworów. Chemoprewencja polega na stosowaniu substancji naturalnych lub syntetycznych po to, aby powstrzymać proces tworzenia nowotworu. Substancje te powinny hamować metabolizm czynników rakotwórczych do ich aktywnych metabolitów poprzez ingerencję w enzymy z rodziny CYP450 lub wyłapywać wolne rodniki, które powodują uszkodzenia DNA (Hong et al., 1997).

Ketokonazol, po wcześniejszym podaniu szczurom tetrachlorku węgla, wykazuje właściwości hepatoprotekcyjne dzięki zmniejszeniu aktywności aminotransferaz i zahamowaniu wytwarzania prozapalnych cytokin w wątrobie. Wnioskować można, że ketokonazol posiada właściwości przeciwutleniające oraz przeciwzapalne (Zhou et al., 2019). Również zastosowanie w chemoprewencji flukonazolu, jak i allicyny, naturalnego związku chemicznego zawartego w czosnku, może wpływać na polepszenie jakości życia. Obie substancje zastosowane na myszach chorych na kandydozę wykazywały porównywalne wyniki (Khodavandi et al., 2011).

5. Podsumowanie

Azole, echinokandyny, polieny, allyloaminy i pirydonokarboksamidy to główne grupy leków przeciwgrzybiczych, różniące się mechanizmem działania. Najczęściej stosowane są w leczeniu grzybic układowych i powierzchniowych. Inwazyjne zakażenia grzybicze stanowią poważne zagrożenie dla pacjentów z obniżoną odpornością, zwłaszcza po chemioterapii, przeszczepieniach czy w przebiegu białaczek. Najczęściej występują one u chorych z neutropenią i limfopenią, a śmiertelność sięga nawet 70%. Leczenie przeciwgrzybicze może być profilaktyczne, empiryczne, wyprzedzające lub celowane, w zależności od ryzyka i objawów klinicznych. Ważne jest uwzględnienie interakcji lekowych, zwłaszcza wpływu azoli na metabolizm leków przeciwnowotworowych. Niektóre leki przeciwgrzybicze wykazują również potencjał w chemoprewencji nowotworów poprzez hamowanie enzymów z rodziny cytochromu P450.

6. Bibliografia

Arredondo, G., Suárez, E., Calvo, R., Vazquez, J. A., García-Sanchez, J., & Martinez-Jordá, R. (1999). Serum protein binding of itraconazole and fluconazole in patients with diabetes mellitus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *43*, 305–307.

Biliński, P., Seferyńska, I., & Warzocha, K. (2008). Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkologia w Praktyce i Klinicznej*, *4*, 15–24.

Gowda, B., Mallappa, M., Gowda, J. I., & Rengasamy, R. (2015). Interaction of ketoconazole with bovine serum albumin: Electrochemical, spectroscopic and molecular modeling studies. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *5*, 37–44.

Hong, W. K., & Sporn, M. B. (1997). Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science*, *278*, 1073–1077.

Juszczak, A., & Grossman, A. (2014). Postępowanie w chorobie Cushinga — od testu diagnostycznego do leczenia. *Endokrynologia Polska*, *65*, 2–12.

Kacprzyk, P., Sulik-Tyszka, B., & Basak, G. W. (2016). Profilaktyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych na nowotwory. Omówienie aktualnych wytycznych według NCCN. *Forum Zakażeń*, *7*, 265–274.

Khodavandi, A., Alzadeh, F., & Harmal, N. S. (2011). Comparison between efficacy of allicin and fluconazole against *Candida albicans* in vitro and in a systemic candidiasis mouse model. *FEMS Microbiology Letters*, *315*, 87–93.

Korbut, R. (2017). *Farmakologia* (s. 335–340). Wydawnictwo PZWL.

Kullberg, B. J., & Arendrup, M. C. (2015). Invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*, *373*(15), 1445–1456. https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399

Odds, F. C., Brown, A. J., & Gow, N. A. (2003). Antifungal agents: Mechanisms of action. *Trends in Microbiology*, *11*(6), 272–279. https://doi.org/10.1016/S0966-842X(03)00117-3

Schafer-Korting, M., Korting, H. C., Amann, F., Peuser, R., & Lukacs, A. (1991). Influence of albumin on itraconazole and ketoconazole antifungal activity: Results of a dynamic in vitro study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *35*, 2053–2056. https://doi.org/10.1128/aac.35.10.2053

Słowik-Gabryelska, A., & Piotrowska, A. (Red.). (2019). *Farmakologia*. PZWL.

Wu, Y., Cui, W., Zhou, S., & Ma, F. (2014). The binding behavior of itraconazole with hemoglobin: Studies from multi-spectroscopic techniques. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *131*, 407–412.

Wysokiński, A., & Kłoszewska, I. (2011). Istotne klinicznie interakcje międzylekowe sertindolu. *Psychiatria*, *8*, 18–24.

Zhang, S. L., Yao, H., Wang, C., & Tam, K. Y. (2014). Study the interactions between human serum albumin and two antifungal drugs: Fluconazole and its analogue DTP. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *24*, 4963–4968. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.08.038

Zhou, Y., Peng, C., Zhou, Z., & Huang, K. (2019). Ketoconazole pretreatment ameliorates carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats by suppressing inflammation and oxidative stress. *Journal of Toxicological Sciences*, *44*, 405–414. https://doi.org/10.2131/jts.44.405

TKI — (ang. *Tyrosine kinase inhibitors*) — inhibotory kinazy tyrozynowej

NCCN — (ang. *National Comprehensive Cancer Network*)

III Leki przeciwnowotworowe z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych — charakterystyka leków i ich oddziaływanie z białkami osocza

Maciej Nawaryński[1], Magdalena Jeczeń[1], Agnieszka Kmieć[1], Mateusz Nowak[1], Katarzyna Słoma[1], Kamila Kowalska[1]

1. Choroby nowotworowe

Według statystyk, w 2017 roku w Polsce odnotowano 165 tysięcy nowych zachorowań na nowotwory, a także 99,6 tysięcy zgonów przez nie spowodowanych. Ważną grupą nowotworów są białaczki, które szczególnie często dotykają dzieci. Procentowy udział leukemii we wszystkich nowotworach w naszym kraju może wydawać się stosunkowo niewielki, ponieważ wynosi zaledwie ok. 2% wszystkich nowotworów. Na białaczki statystycznie częściej zapadają mężczyźni. Z największą częstotliwością odnotowuje się występowanie białaczki limfatycznej (ok. 1,2%) niż białaczki szpikowej (ok. 0,7%) (Didkowska et al., 2019).

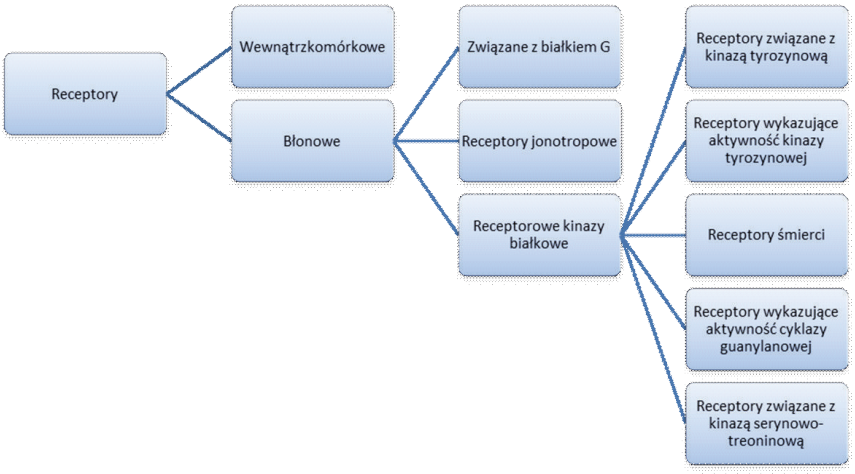
2. Charakterystyka leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych

Inhibitory kinaz tyrozynowych są lekami stosowanymi w farmakoterapii nowotworów. Działanie tej grupy substancji opiera się na blokowaniu konkretnego typu enzymów — kinaz tyrozynowych. Badania wykazały że enzymy te wykazują zwiększoną aktywność

w obrębie zmian nowotworowych. Inhibitory kinaz tyrozynowych są wykorzystywane w terapii celowanej przeciwko komórkom nowotworowym. Na rynku farmaceutycznym występują od ponad 20 lat (Wing Tung Ho et al., 2019).

Pierwszą substancją z tej grupy był mesylan imatynibu, który został dopuszczony do obrotu w 2001 roku (Radford, 2002). Nowszym lekiem z tej grupy jest ibrutynib. Wprowadzono go do lecznictwa w 2013 roku (New Drug Approvals, 2014). Ibrutynib używany jest w połączeniu z mesylanem imatynibu w przypadku współistnienia takich chorób jak przewlekła białaczka szpikowa (CML) i przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) (Laurenti et al., 2011).

Większość z substancji aktywnych stosowanych w medycynie i farmacji, aby wywołać dany efekt farmakologiczny musi przyłączyć się do swoistego receptora.

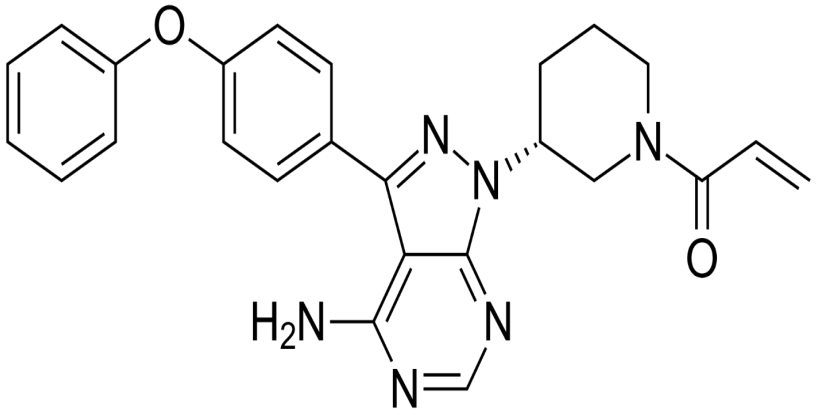


☞ Ilustracja 1. Podział receptorów w organizmie ludzkim (Mutschler, 2017)

Inhibitory kinaz tyrozynowych także należą do grupy leków, które aby wywołać efekt terapeutyczny muszą połączyć się z receptorem. Według podziału literaturowego mogą oddziaływać na receptory związane z kinazą tyrozynową (np. canertinib, gefitinib) lub wpływać na ekspresję genów regulatorowych (dasatinib, mesylan imatynibu) (Sobańska et al., 2011).

Mechanizm działania receptorów związanych z kinazą tyrozynową polega na przyłączeniu liganda oraz fosforylacji tego receptora na odcinkach cytozolowych przez kinazę tyrozynową. Taki kompleks może fosforylować białka sygnałowe, które są w stanie dotrzeć do jądra komórkowego i tam wpłynąć na ekspresję genów regulatorowych (Mutschler, 2017). Ibrutynib, czyli 1-{(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoksyfenylo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirymidyn-1-ylo]-piperydyn-1-ylo]prop-2-en-1-on, jest stosowany wraz z mesylanem imatynibu w leczeniu CML oraz CLL (Borley, 2018).

W patogenezie CML wykazano, że dochodzi do translokacji fragmentu długiego ramienia chromosomu 22 na chromosom 9 (nowel

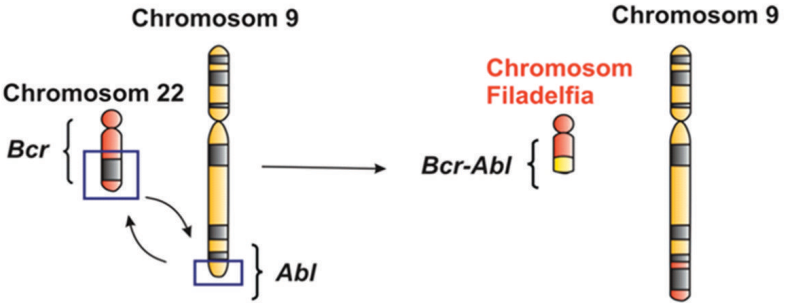


☞ Ilustracja 2. Wzór ibrutynibu

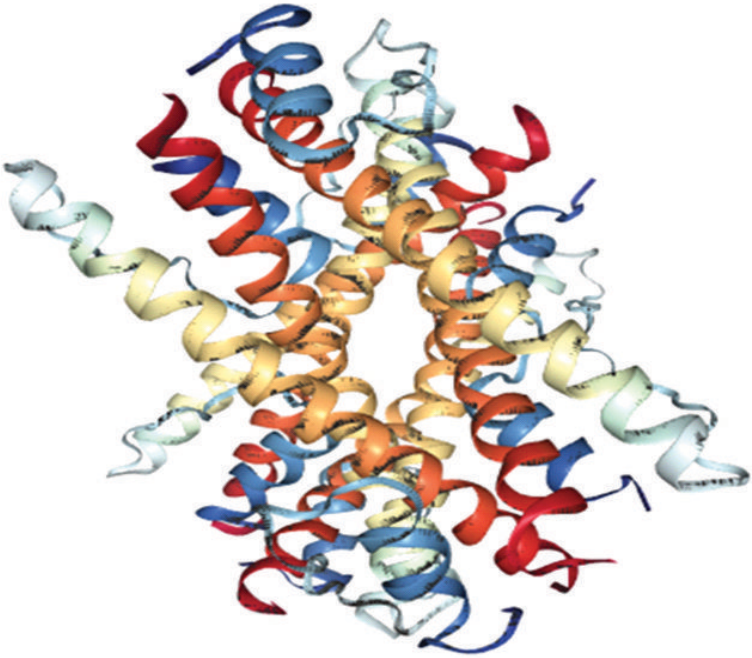
et al., 1960). W efekcie powstaje chromosom Philadelphia oraz wydłużony chromosom 9. Skutkiem tego procesu jest przeniesienie onkogenu *ABL* z chromosomu 9 na określone miejsce chromosomu 22, co prowadzi do utworzenia genu fuzyjnego *BCR-ABL*, jak przedstawiono poniżej na ilustracji 3. Obecność tego genu stwierdza się u 90–95% pacjentów z CML. Jest to kluczowy aspekt terapii, ponieważ produkt tego genu — białko — wykazuje zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej receptorowej, co wpływa na rozwój choroby (Davis et al., 1985).

Aby białko BCR-ABL osiągnęło pełną aktywność, musi ulec procesowi dimeryzacji. W takiej postaci może wiązać liczne cząsteczki adaptorowe, takie jak *SHC*, *SOS*, protoonkogeny z rodziny ras oraz enzymy, co prowadzi do aktywacji szlaków sygnałowych. Ponadto białko to wpływa na ekspresję czynników transkrypcyjnych, takich jak *STAT*. Jednocześnie hamuje proces apoptozy komórek krwiotwórczych, co prowadzi do ich nadmiernego gromadzenia się w organizmie, stanowiąc istotne zagrożenie (Grzybowska-Izydorczyk et al., 2006).

U osób cierpiących na choroby nowotworowe obecne są również



☞ Ilustracja 3. Translokacja chromosomu 22 z chromosomem 9 (Słupianek et al., 2017)



☞ Ilustracja 4. Budowa chemiczna białka BCR-ABL (Protein Data Bank, 2002)

onkogenne kinazy tyrozynowe, które można sklasyfikować na różne grupy w zależności od rodzaju translokacji chromosomalnych. Ich główną funkcją jest ochrona komórek nowotworowych przed działaniem leków przeciwnowotworowych (Blume-Jensen et al., 2001). Ponadto komórki wykazujące ekspresję tych kinaz cechują się większą odpornością na wolne rodniki i reaktywne formy tlenu, które mogą uszkadzać DNA (Jackson et al., 2001).

3. Inhibitory kinaz tyrozynowych niereceptorowych

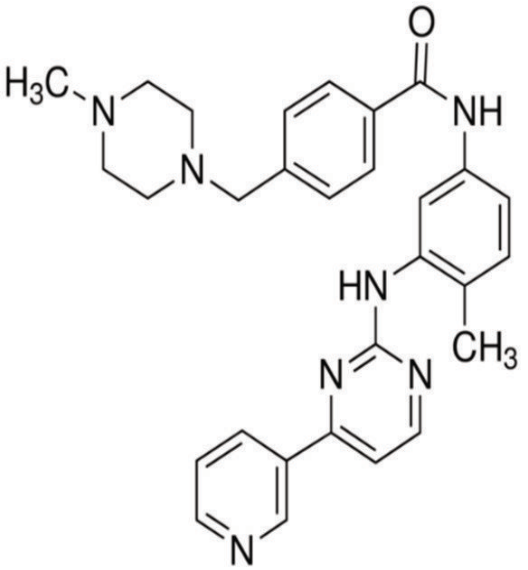
Do głównych inhibitorów kinaz tyrozynowych niereceptorowych zalicza się przede wszystkim leki stosowane w leczeniu przewlekłej

białaczki szpikowej. Wśród nich wyróżniamy:

- Imatinib — lek pierwszej generacji, który zrewolucjonizował terapię CML. Jest jednym z pierwszych leków z tej grupy zarejestrowanych na rynku. Występuje w dwóch postaciach polimorficznych — α i β, które różnią się temperaturą topnienia, biodostępnością, rozpuszczalnością i stabilnością (Radford, 2002).
- Nilotinib oraz Dasatinib – leki drugiej generacji, stosowane m.in. w przypadkach oporności na imatinib,
- Bosutinib — także sklasyfikowany jako lek drugiej generacji,
- Ponatinib — lek trzeciej generacji. Wykazuje skuteczność między innymi przy oporności związanej z mutacją w genie T315I.

Substancje należące do tej grupy działają poprzez blokowanie aktywności fuzyjnego genu BCR-ABL, co zapobiega niekontrolowanemu wzrostowi komórek nowotworowych.

Niestety stosowanie mesylanu imatynibu wiąże się z rozwojem



☞ Ilustracja 5. Wzór imatynibu

☞ Tabela 1. Wybrane inhibitory kinaz tyrozynowych i ich miejsce wiązania (Sobańska et al., 2011)

Inhibitor kinazy tyrozynowej	Miejsce wiązania
Ibrutynib	BCR-Abl
Imatynib	BCR-Abl PDGFR
Bosutynib	Abl Src
Dasatinib	BCR-Abl Src PDGFR
Lapatinib	EGFR
Ponatinib	BCR-Abl

oporności, która może dotyczyć około 20-30% przypadków (Prejzner et al., 2011). Najczęściej spotykane mutacje prowadzące do oporności dotyczą zmian w obrębie domeny kinazy tyrozynowej, wzrost aktywności P-glikoproteiny czy nadekspresji genu BCR-ABL (Grzybowska-Izydorczyk et al., 2006). W związku z powyższym istnieje konieczność stosowania innych leków z tej grupy takich jak: dasatinib czy nilotinib.

Każdy z dostępnych inhibitorów kinaz tyrozynowych tej grupy posiada własne miejsce wiązania (Tabela 1). Efekt terapeutyczny oraz skuteczność stosowanego leczenia zależą od tego gdzie przyłączył się dany lek. Większość inhibitorów kinaz tyrozynowych ma powinowactwo do genu fuzyjnego BCR-Abl, który występuje w ok. 95–99% przypadków chorych na CML (Davis et al., 1985).

4. Inhibitory kinaz tyrozynowych receptorowych

Do tej grupy zalicza się kilka leków, których dalszy podział uzależniony jest od miejsc oddziaływania z różnymi receptorami. Pierwszą podgrupą

są substancje działające na receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Pobudzenie EGFR powoduje aktywację czynnika wzrostu niezbędnego do procesu angiogenezy. Grupa receptorów EGFR składa się z 4 receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych: Her1, Her2, Her3, Her4. Zaliczyć można tu

- canertinib,
- gefitinib,
- erlotinib,
- lapatinib (Wojtukiewicz et al., 2008; Arora et al., 2005).

Drugą grupą są leki działające na receptor naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (VEGFR). Można wyróżnić tutaj takie leki jak:

- semaxinib,
- vatalanib,
- sunitynib,
- sorafenib.

Wszystkie hamują proces tworzenia się nowych naczyń krwionośnych nowotworów (Broekman et al., 2011).

Trzecią i ostatnią grupą są leki wpływające na receptor płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR). Do tej grupy należą dwie substancje: tandutinib i leflunomid. PDGFR uczestniczy w wielu procesach związanym z rozwojem nowotworu oraz jego progresją takich jak proliferacja, wzrost czy angiogeneza nowotworu (Jurczak et al., 2013).

5. Wiązanie leków z białkami

Opisem losów leku w organizmie zajmuje się farmakokinetyka. Bierze ona pod uwagę najważniejsze procesy takie jak:

- uwalnianie (ang. *liberation*),
- wchłanianie (ang. *absorption*),
- dystrybucja (ang. *distribution*),
- metabolizm (ang. *metabolism*),
- wydalanie (ang. *excretion*).

Akronim LADME, utworzony z pierwszej litery każdego z angielskich

określeń, odnosi się do całokształtu losów substancji w organizmie (Orzechowska-Juzwenko, 2017).

Gdy lek przedostaje się do krążenia ogólnego w różnym stopniu wiąże się z białkami osocza, takimi jak albumina, hemoglobina, transferryna czy gammaglobulina. Lek związany z białkiem stanowi formę rezerwuaru substancji, który w momencie zmniejszenia stężenia substancji w osoczu ulega oddysocjowaniu i w niezwiązanej formie może wywierać efekt farmakologiczny (Orzechowska-Juzwenko, 2017).

Na stopień wiązania leku z białkami osocza wpływają przede wszystkim takie czynniki jak: stężenie białek osoczowych, poziom leku we krwi oraz jego powinowactwo do określonych miejsc wiążących. Alfa- i beta-globuliny wykazują zdolność do wiązania witamin A, D, E, K, B12 oraz hormonów.

Z kolei albumina wiąże głównie leki o charakterze kwaśnym, takie jak warfaryna, fenylobutazon czy fenytoina (Lambrinidis et al., 2015). Stanowi ona dominujące białko osocza (około 50–60% całości), a jej masa cząsteczkowa wynosi około 66 kDa. Albumina zawiera 585 aminokwasów (Tang et al., 2018) i składa się z trzech domen o strukturze trzeciorzędowej (I, II i III), z których każda dzieli się na subdomeny A i B. Posiada liczne grupy hydrofobowe oraz sześć miejsc wiążących ligandy, co umożliwia jednoczesne przyłączanie kilku związków o różnej wielkości i polarności (Lee et al., 2015).

Najlepiej poznane miejsca wiążące ligandy zlokalizowane są w subdomenach IIA i IIIA — cechują się one dużym powinowactwem do leków lipofilnych oraz kwaśnych (Kratz et al., 2012). Dzięki tym właściwościom albumina pełni istotną rolę jako nośnik wielu substancji leczniczych (Riccardi et al., 2015).

Do określania stałych wiązania leków z białkami stosuje się różne techniki analityczne, w tym metody oparte na pomiarach absorpcji (Salem et al., 2019) fluorescencji pochodzącej od naturalnych fluoroforów w białkach (Das et al., 2016), (Hegde et al., 2012) jak również techniki termiczne, takie jak różnicowa kalorymetria skaningowa (Celej et al., 2006; Faroongsarng , 2016; Precupas et al., 2017) oraz izotermiczna kalorymetria miareczkowa (Tang et al., 2018;

Saboury et al., 2006).

6. Wiązanie z białkami leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych

Mechanizm działania leków z grupy TKI opiera się na wiązaniu z określonymi białkami — głównie kinazami tyrozynowymi, doprowadzając do zahamowania ich aktywności enzymatycznej (Zhang et al., 2009). Wiązanie to najczęściej zachodzi w miejscu wiązania ATP w domenie kinazy, co uniemożliwia fosforylację i dalsze przekazywanie sygnału w szlakach komórkowych odpowiedzialnych za proliferację i przeżycie komórek (Roskoski, 2016), (Lemke et al., 2012).

TKI mogą działać w sposób konkurencyjny względem ATP lub wchodzić w interakcje z resztami aminokwasowymi poza aktywnym miejscem kinazy (Roskoski, 2016). Stabilność kompleksu lek–białko zależy od siły oddziaływań niekowalencyjnych, takich jak wiązania wodorowe, siły van der Waalsa czy oddziaływania hydrofobowe (Lemke et al., 2012). Zdolność do selektywnego wiązania z określonymi kinazami warunkuje skuteczność terapeutyczną oraz profil działań niepożądanych tych leków (Zhang et al., 2009), (Al-Lazikani et al., 2012).

Wykazano, że mesylan imatynibu wiąże się w 95% z białkami osocza (Demetri et al., 2009), ibrutynib w 97,3% (Cameron et al., 2014), a linifanib w 99,7% (Salem et al., 2014). Większość leków, w tym mesylan imatynibu i ibrutynib, wiąże się z HSA w subdomenie IIA, w której znajduje się tylko jedna reszta tryptofanowa ((Pawar et al., 2017), (Tang et al., 2018). W przypadku hemoglobiny dochodzi do zmian w strukturze trzeciorzędowej białka oraz do wiązania leków z łańcuchami α i β globiny. W odróżnieniu od albuminy hemoglobina ludzka zawiera sześć reszt tryptofanowych (Das et al., 2016).

7. Podsumowanie

W 2017 roku w Polsce odnotowano 165 tysięcy nowych zachorowań na nowotwory, z czego 2% stanowiły białaczki — głównie limfatyczne

i szpikowe. W leczeniu nowotworów, w tym przewlekłej białaczki szpikowej (CML), istotną rolę odgrywają inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI), takie jak imatynib, dasatinib czy ibrutynib.

Leki te działają poprzez blokowanie enzymów odpowiedzialnych za wzrost komórek nowotworowych, zwłaszcza białka BCR-ABL, powstającego w wyniku translokacji chromosomów. Skuteczność terapii zależy od miejsca wiązania leku z receptorem, a oporność na leczenie może wymagać stosowania leków nowszych generacji. TKI mogą oddziaływać z receptorami EGFR, VEGFR i PDGFR, hamując angiogenezę i rozwój nowotworu. Kluczowym aspektem działania tych leków jest ich wiązanie z białkami osocza, głównie albuminą i hemoglobiną, co wpływa na ich biodostępność i aktywność. Stabilność kompleksów lek–białko zależy od oddziaływań niekowalencyjnych, a wysokie powinowactwo do określonych białek zwiększa ich skuteczność kliniczną.

8. Bibliografia

Al-Lazikani, B., Banerji, U., Workman, P. (2012). Combinatorial drug therapy for cancer in the post-genomic era. Nat. Biotechnol., 30(7), 679–692. https://doi.org/10.1038/nbt.2284.

Arora, A., Scholar, E., M. (2005). Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 315, 971–979.

Blume-Jensen, P., Hunter, T. (2001). Oncogenic kinase signalling. Nature, 411, 355–365. doi: 10.1038/35077225.

Borley, H., V. (2018). Solid state forms of ibrutinib. United States Patent.

Broekman, F., Giovannetti, E., Peters, G., J. (2011). Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? World Journal of Clinical Oncology, 2, 80.

Cameron, F., Sanford, M. (2014). Ibrutinib: First global approval. Drugs, 74, 263–271. https://doi.org/10.1007/s40265-014-0176-7.

Celej, M., S., Dassie, S., A., González, M., Bianconi, M., L., Fidelio, G., D. (2006). Differential scanning calorimetry as a tool to estimate binding parameters in multiligand binding proteins. Anal. Biochem., 350, 277–284. https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.01.030.

Davis, R., L., Konopka, J., B., Witte, O., N. (1985). Activation of the c-abl oncogene by viral transduction or chromosomal translocation generates altered c-abl proteins with similar in vitro kinase properties. Molecular and Cellular Biology, 5, 204–213. doi: 10.1128/mcb.5.1.204-213.1985

Das, D., Pramanik, U., Patra, M., Banerjee, M., Chakrabarti A. (2016). Differential interactions of imatinib mesylate with the membrane skeletal protein spectrin and hemoglobin. RSC Adv., 6, 55203–55210. https://doi.org/10.1039/C6RA03045B.

Demetri, G., D., Wang, Y., Wehrle, E. (2009). Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J. Clin. Oncol., 27, 3141–3147. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.3154.

Didkowska, J., Wojciechowska, U., Czaderny, K., Olasek, P., Ciuba, A. (2019). Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa, 1–40.

Faroongsarng, D. (2016). Assessment of the dissociation energetics of some selected ligand drugs bound on human serum albumin by differential scanning calorimetry. AAPS PharmSciTech, 17, 474–481. https://doi.org/10.1208/s12249-015-0378-0.

Grzybowska-Izydorczyk, O., Góra-Tybor, J., Robak, T. (2006). Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 60, 490–497.

Hegde, A., H., Punith, R., Seetharamappa, J. (2012). Optical, structural and thermodynamic studies of the association of an anti-leucamic drug imatinib mesylate with transport protein. J. Fluoresc., 22, 521–528. https://doi.org/10.1007/s10895-011-1016-6.

Ho, V., W., T., Tan, H., Y., Wang, N., Feng Y. (2019). Cancer management by tyrosine kinase inhibitors: efficacy, limitation, and future strategies. Function of Tyrosine Kinases and Related Network in Cancer, 1–19. DOI: 10.5772/intechopen.82513.

Jackson, A., L., Loeb, L., A. (2001). The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. Mutation Research, 477, 7–21.

Jurczak, W., Rule, S., Martin, P. (2013). Inhibitor kinazy Brutona u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza – wyniki międzynarodowego, wieloośrodkowego, badania II fazy z ibrutynibem (PCI-32765) - EHA Encore. Acta Haematologica Polonica, 44, 314–318.

Kratz, F., Elsadek, B. (2012). Clinical impact of serum proteins on drug delivery. Journal of Controlled Release, 161, 429–445. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.037.

Lambrinidis, G., Vallianatou, T., Tsantili-Kakoulidou, A. (2015). In vitro, in silico and integrated strategies for the estimation of plasma protein binding. A review. Advanced Drug Delivery Reviews, 86, 27– 45.

Laurenti, L., Tarnani, M., Nichele, I. (2011). The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: A retrospective multicentric GIMEMA experience. American Journal of Hematology, 86, 1007–1012. DOI: 10.1002/ajh.22171.

Lee, P., Wu, X. (2015). Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. Current Pharmaceutical Design, 21, 1862–1865.

Lemke, T., L., Williams, D., A., Roche, V., F., Zito, S., W. (2012). Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Mutschler E. (2017). Farmakologia i toksykologia. Warszawa: Wydawnictwo PZWL.

Radford I. R. (2002). Imatinib. Novartis. Current Opinion in Investigational Drugs, 3, 492–499.

New Drug Approvals. Version current 27 February 2014. Internet: https://newdrugapprovals.org/tag/imbruvica/ (accessed 25 May 2020).

Nowell, P., Hungerford, D. (1960). A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science, 132, 1497-1498.

Orzechowska-Juzwenko K. (2017). Podstawy farmakologii klinicznej., Wrocław: Wydawnictwo Volumed.

Pawar, S., K., Naik, R., S., Seetharamappa, J. (2017). Exploring the binding of two potent anticancer drugs bosutinib and imatinib mesylate with bovine serum albumin: spectroscopic and molecular dynamic simulation studies. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 409, 6325–6335.

Precupas, A., Sandu, R., Leonties, A., R., Anghel, D., F., Popa, V., T. (2017). Interaction of caffeic acid with bovine serum albumin is complex: Calorimetric, spectroscopic and molecular docking evidence. New J. Chem., 41, 15003–15015. https://doi.org/10.1039/C7NJ02652G.

Prejzner, W., Hellmann, A. (20011). Postępy w terapii przewlekłej białaczki szpikowej. Gdańska: Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii GUMed

Protein Data Bank. Version current 6 February 2002. Internet: http://www.rcsb.org/structure/1K1F (accessed 25 May 2020).

Riccardi, K., Cawley, S., Yates, P., D. (2015). Plasma protein binding of challenging compounds. Journal of Pharmaceutical Sciences, 104, 2627–2636. https://doi.org/10.1002/jps.24481.

Roskoski, R., Jr. (2016). Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of drug-enzyme complexes. Pharmacol. Res., 103, 26–48. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.10.021.

Saboury, A., A. (2006). A review on the ligand binding studies by isothermal titration calorimetry. J. Iran. Chem. Soc., 3, 1–21. https://doi.org/10.1007/BF03245824.

Salem, A., A., Lotfy, M., Amin, A., Ghattas, M., A. (2019). Characterization of human serum albumin's interactions with safranal and crocin using multi-spectroscopic and molecular docking techniques. Biochemistry and Biophysics Reports, 20, 100670-100671. https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2019.10067.

Salem, A., H., Koenig, D., Carlson, D. (2014). Pooled population pharmacokinetic analysis of phase I, II and III studies of linifanib in cancer patients. Clin. Pharmacokinet., 53, 347–359. https://doi.org/10.1007/s40262-013-0125-5.

Słupianek, A., Pytel, D., Majsterek, I. (2007). Rola onkogennych kinaz tyrozynowych w odpowiedzi komórek na terapię

przeciwnowotworową. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 61, 819–827.

Sobańska, K., Szałek, E., Kamińska, A., Grześkowiak, E. (2011). Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przeciwnowotworowej. Farmacja Współczesna, 4, 185–190.

Tang, B., Tang, P., He, J., Yang, H., Li, H. (2018). Characterization of the binding of a novel antitumor drug ibrutinib with human serum albumin: Insights from spectroscopic, calorimetric and docking studies. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 184, 18–26. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.007.

Wang, A., Yan, X., Wu, H. (2016). Ibrutinib targets mutant-EGFR kinase with a distinct binding conformation. Oncotarget, 7, 69760–69769. doi: 10.18632/oncotarget.11951.

Wojtukiewicz, M., Z., Rybałtowski, M., Sierko, E. (2008). Podstawy biologiczne terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). Nowotwory. Journal of Oncology, 58, 260–271.

Zhang, J., Yang, P., L., Gray, N., S. (2009). Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. Nat. Rev. Cancer, 9(1), 28–39. https://doi.org/10.1038/nrc2559.

TKI (ang. *tyrosine kinase inhibitors*) — inhibitory kinaz tyrozynowych

CML (ang. *chronic myeloid leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa

CLL (ang. *chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa

EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) — receptor nabłonkowego (naskórkowego) czynnika wzrostu

PDGFR (ang. *platelet-derived growth factor receptor*) — receptor płytkowego czynnika wzrostu

Chcesz z nami współpracować?

Napisz na redakcja@pharmacopola.pl

Wydajemy książki popularnonaukowe, monografie naukowe , bezpłatne czasopismo branżowe „Pharmacopola", książki abstraktów i wiele więcej.

Zajmujemy się również przygotowywaniem publikacji do druku, recenzją naukową, redakcją naukową i korektą przesłanych tekstów.

Zapraszamy na nasz portal pharmacopola.pl, gdzie znajduje się wiele bezpłatnych artykułów i publikacji *open-access.*

PHARMACOPOLA
WYDAWNICTWO NAUKOWE I SPECJALISTYCZNE

Aleksander K. Smakosz

Wykłady, artykuły i konsultacje

Karty SDS | Certyfikaty alergenów i zgodności z IFRA | Toksykologia i fitochemia olejków eterycznych | Chemia żywności | Historia farmacji i medycyny | Etnofarmakologia

www.gulosus.pl

@gulosus

@alexander_gulosus

aleksander.smakosz@pharmacopola.pl



IV Dasatynib — charakterystyka substancji, i jej właściwości farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne

Agnieszka Kmieć[1], Mateusz Nowak[1], Katarzyna Słoma[1], Kamila Kowalska[1], Maciej Nawaryński[1], Magdalena Jeczeń[1]

1. Dasatynib — informacje ogólne

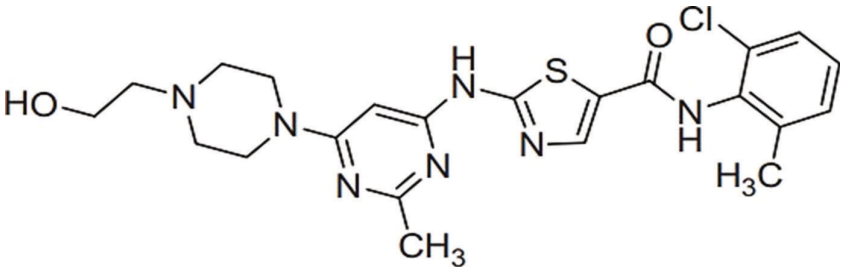
Dasatynib to doustny lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji, który działa przede wszystkim na kinazę BCR-ABL, ale także wpływa na kinazy należące do rodziny SRC, takie jak SRC, LCK, YES i FYN (Tridente, 2017). Poprzez interakcję z tymi kinazami, dasatynib hamuje ich autofosforylację oraz fosforylację białek docelowych, co prowadzi do zahamowania ich funkcji onkogennych (Steinberg, 2007). W 2006 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA — *Food and Drug Administration*) wydała przyspieszoną zgodę na stosowanie dasatynibu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. CML — *chronic myelogenous leukemia*) we wszystkich jej stadiach oraz w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia u osób, u których wcześniejsze terapie zawiodły lub wystąpiła nietolerancja (Tridente, 2017). W 2015 roku Europejska Agencja Leków (EMA – *European Medicines Agency*) zatwierdziła użycie dasatynibu jako terapii pierwszego rzutu w nowo rozpoznanej przewlekłej białaczce szpikowej z obecnością chromosomu Philadelphia, w fazie przewlekłej (Tridente, 2017).

[1] Badacz niezależny

W porównaniu z imatynibem — inhibitorem kinazy tyrozynowej pierwszej generacji — dasatynib wykazuje większą skuteczność w osiąganiu odpowiedzi cytogenetycznej oraz hematologicznej (Steinberg, 2007). Związek ten nosi nazwę chemiczną: N-(2-chloro-6-metylofenylo)-2-[[6-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazynylo)]-2-metylo-4-pirymidynylo]amino)]-1,3-tiazolo-5-karboksyamid (Korashy et al., 2014).

2. Wskazania do stosowania oraz mechanizm działania

Dasatynib jest lekiem stosowanym w leczeniu nowotworów u dorosłych pacjentów z CML z chromosomem Philadelphia, zarówno w fazie przewlekłej, jak i w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego, szczególnie w przypadkach oporności lub nietolerancji na wcześniejsze terapie, w tym leczenie imatynibem. Ponadto, dasatynib stosuje się także u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+), a także w limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w sytuacjach braku skuteczności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia (Korashy et al., 2014).



☞ Ilustracja 1. Wzór strukturalny dasatynibu

Z danych badawczych wynika, że dasatynib skutecznie działa zarówno w przypadkach białaczki wrażliwej, jak i opornej na imatynib. Lek ten jest inhibitorem kinazy BCR-ABL o szerokim spektrum działania, wykazując również powinowactwo do kinazy z rodziny SRC. Dzięki zdolności wiązania zarówno aktywnej, jak i nieaktywnej formy kinazy BCR-ABL, jego siła działania jest około 325 razy większa niż imatynibu. Dodatkowo, dasatynib może omijać mechanizmy oporności poprzez aktywację alternatywnych szlaków sygnałowych zależnych od kinaz SRC. Wynika to z faktu, że lek nie wchodzi w interakcję z hydrofobową kieszenią zawierającą resztę Phe382, co odróżnia go od imatynibu. Ponadto, dasatynib potrafi przeciwdziałać mechanizmowi oporności wielolekowej spowodowanej nadmierną ekspresją określonych genów. Hamuje również inne kinazy endogenne, takie jak c-KIT, kinazy receptorowe efryny (EPH) oraz receptory PDGFβ. Dasatynib wykazuje skuteczność wobec wszystkich mutacji odpowiadających za oporność na imatynib, z wyjątkiem mutacji T315I, ponieważ nie wiąże się z P-glikoproteiną, a jego działanie obejmuje aktywację kinazy SRC (Korashy et al., 2014; Zając et al., 2018; EMA,2022).

3. Dawkowanie, sposób podawania i modyfikacje dawkowania

Dasatynib, występujący w postaci monohydratu, jest dostępny na rynku farmaceutycznym pod nazwą handlową „Sprycel". Lek ten stosuje się wyłącznie doustnie — w formie tabletek powlekanych lub jako proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Ta druga postać przeznaczona jest głównie dla dzieci i młodzieży z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (Ph+ CML CP) oraz z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL). W przypadku dorosłych pacjentów, którzy mają trudność z połykaniem tabletek, dopuszcza się także stosowanie zawiesiny. Należy jednak pamiętać, że tabletek powlekanych nie wolno kruszyć, ciąć ani żuć — rozdrobnienie wpływa bowiem na zmniejszenie biodostępności w porównaniu do przyjmowania ich w całości. Zaleca się przyjmowanie leku codziennie

o tej samej porze — rano lub wieczorem — niezależnie od spożywanych posiłków. W trakcie kuracji należy unikać jedzenia grejpfrutów i picia ich soku (EMA, 2022).

Dawkowanie dasatynibu uzależnione jest od rozpoznania klinicznego oraz wieku pacjenta. U dorosłych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej zalecana dawka początkowa wynosi 100 mg na dobę. Natomiast w przypadkach bardziej zaawansowanych — fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML oraz w Ph+ ALL — rekomendowana dawka początkowa to 140 mg dziennie (EMA, 2022).

Sposób dawkowania i forma podania u dzieci i młodzieży różnią się od tych stosowanych u dorosłych. W tych grupach wiekowych lek podaje się doustnie w formie tabletek powlekanych lub zawiesiny doustnej. Należy jednak pamiętać, że obie formy nie są biorównoważne, dlatego w razie zmiany postaci należy dostosować dawkowanie zgodnie z odpowiednimi zaleceniami. U dzieci dawka ustalana jest na podstawie masy ciała — przykładowo, dla pacjentów ważących 10 kg zaleca się 40 mg na dobę, natomiast maksymalna dawka 100 mg przeznaczona jest dla osób o masie co najmniej 45 kg. Dzieci o masie poniżej 10 kg powinny otrzymywać zawiesinę doustną (EMA, 2022).

U dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej przy dawce początkowej, możliwe jest zwiększenie dawki. W badaniach klinicznych stosowano m.in. 140 mg raz na dobę u chorych z przewlekłą fazą CML i 180 mg raz dziennie u pacjentów z bardziej zaawansowanymi postaciami CML lub Ph+ ALL. W przypadku dzieci i młodzieży zwiększenie dawki jest dozwolone tylko w leczeniu fazy przewlekłej Ph+ CML — nie dotyczy to pacjentów z Ph+ ALL, gdzie dasatynib podaje się w schematach łączonych z chemioterapią. Modyfikacja dawkowania u dzieci następuje, gdy nie zostanie osiągnięta odpowiedź hematologiczna, cytogenetyczna lub molekularna przy zastosowaniu standardowych dawek zgodnych z wytycznymi (EMA, 2022).

Zmiana dawkowania może być również konieczna w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. W badaniach klinicznych, przy

pojawieniu się zaburzeń funkcji szpiku kostnego, podejmowano decyzje o czasowym wstrzymaniu leczenia, zmniejszeniu dawki bądź zakończeniu terapii. U dorosłych z przewlekłą, akcelerowaną fazą CML lub przełomem blastycznym oraz z Ph+ ALL możliwe jest czasowe zmniejszenie dawki lub wstrzymanie leczenia — z wyjątkiem sytuacji, gdy cytopenia wynika bezpośrednio z choroby nowotworowej; w takim przypadku można zwiększyć dawkę do 180 mg raz na dobę. U dzieci i młodzieży wstrzymanie lub redukcja dawki stosowane są u pacjentów z Ph+ CML, natomiast w przypadku toksyczności hematologicznej u pacjentów z Ph+ ALL leczenie należy przerwać i wznowić terapię w pełnej dawce po ustąpieniu działań niepożądanych (EMA, 2022).

4. Środki ostrożności dotyczące stosowania dastynibu

Stosowanie produktu leczniczego Sprycel, zawierającego dasatynib, wymaga szczególnej ostrożności, gdyż nieuwzględnienie przeciwwskazań lub ograniczeń do stosowania leku może mieć znaczący wpływ na wynik terapii lub stan zdrowia pacjentów. Należy zwrócić uwagę na klinicznie istotne interakcje, które mogą prowadzić zarówno do zwiększenia, jak i zmniejszenia stężenia dasatynibu w organizmie, co z kolei może skutkować wystąpieniem działań niepożądanych lub brakiem efektu terapeutycznego. W przypadku osób z zaburzeniami funkcji wątroby rekomenduje się ostrożność, mimo że mogą oni rozpocząć leczenie od standardowej dawki początkowej.

Do szczególnie niepożądanych działań zalicza się zahamowanie pracy szpiku kostnego, które może objawiać się niedokrwistością, małopłytkowością oraz neutropenią. Z tego względu pacjenci powinni być poddawani regularnym badaniom morfologii krwi z rozmazem. Leczenie dasatynibem wiąże się również z ryzykiem krwawień, dlatego należy zachować ostrożność u osób przyjmujących leki wpływające na funkcję płytek krwi lub działające przeciwzakrzepowo.

Innym powikłaniem może być retencja płynów, prowadząca do wysięku w jamie opłucnej, niekardiogennego obrzęku płuc czy nadciśnienia płucnego. Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i więcej) są szczególnie podatni na te działania niepożądane, dlatego powinni być

dokładnie monitorowani w trakcie terapii. Leczenie nowo zdiagnozowanej CML dasatynibem wiąże się również z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca, zaburzeń rytmu serca oraz wysięku osierdziowego. Objawy te częściej pojawiają się u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami serca lub należących do grupy ryzyka.

Z uwagi na możliwość wydłużenia odcinka QT (czas repolaryzacji komór serca), przed rozpoczęciem terapii należy wyrównać poziom potasu i magnezu w przypadku ich niedoboru. Szczególną ostrożność należy zachować u osób z wrodzonym wydłużeniem odcinka QT, przyjmujących leki przeciwarytmiczne, preparaty mogące wydłużać QT lub wysokie dawki antracyklin.

Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL, do których należy dasatynib, mogą również powodować zakrzepową mikroangiopatię (TMA) oraz reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa HBV. W przypadku dzieci i młodzieży istnieje ryzyko zahamowania wzrostu, dlatego konieczne jest systematyczne monitorowanie wzrostu oraz rozwoju układu kostnego (EMA, 2022).

5. Interakcje dasatynibu

Z przeprowadzonych badań wynika, że dasatynib jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. W związku z tym jego stężenie w organizmie może ulegać zmianom pod wpływem jednoczesnego stosowania inhibitorów lub induktorów tego enzymu. Do znacznego zwiększenia stężenia dasatynibu mogą przyczynić się silne inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna, telitromycyna, klarytromycyna, rytonawir, a także związki zawarte w soku grejpfrutowym.

Z kolei silne induktory tego enzymu, jak np. ryfampicyna, znacząco obniżają ekspozycję na lek — wykazano zmniejszenie wartości AUC (ang. *area under the plasma concentration-time curve*) aż o 82%, co świadczy o osłabieniu działania terapeutycznego. AUC to miara farmakokinetyczna stosowana przez FDA do oceny wpływu na

metabolizm leków (EMA, 2022; FDA, 2012).

Działanie induktorów enzymatycznych polega na przyspieszeniu procesu metabolizmu, co skutkuje obniżeniem stężenia leku we krwi i może skutkować brakiem skuteczności terapii. Z tego względu nie zaleca się równoczesnego stosowania dasatynibu z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak karbamazepina, fenytoina czy preparaty z zielem dziurawca. Wyjątek stanowi deksametazon — słaby induktor CYP3A4 — którego stosowanie uznano za bezpieczne pod względem ewentualnych interakcji z dasatynibem.

Inne badania wykazały, że długotrwałe przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora H2, które obniżają wydzielanie kwasu żołądkowego, również może prowadzić do zmniejszenia wchłaniania dasatynibu. Dlatego w takich przypadkach rekomendowane jest stosowanie leków zobojętniających, takich jak wodorotlenek glinu lub magnezu. Ponieważ rozpuszczalność dasatynibu zależy od pH, tego rodzaju preparaty mogą obniżyć jego biodostępność. Jednak podanie ich na dwie godziny przed lub po zażyciu dasatynibu nie powoduje istotnych zmian w jego działaniu klinicznym (EMA, 2022).

Należy również uwzględnić fakt, że sam dasatynib działa jako inhibitor CYP3A4, co może prowadzić do zwiększenia stężenia innych leków będących substratami tego enzymu, zwłaszcza tych o wąskim indeksie terapeutycznym, jak np. astemizol czy alkaloidy sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina) (EMA, 2022).

6. Wpływ dasatynibu na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie terapii celowanej dasatynibem u pacjentów w wieku rozrodczym powinno być ściśle powiązane z używaniem skutecznych metod antykoncepcyjnych. Wyniki badań wskazują, że leczenie dasatynibem w trakcie ciąży może prowadzić do poważnych powikłań, w tym wad wrodzonych płodu oraz poronień samoistnych. U kobiet ciężarnych poddawanych terapii tym lekiem obserwowano takie komplikacje, jak opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, poród przedwczesny oraz odklejenie się łożyska. Wśród stwierdzonych wad

rozwojowych znalazły się m.in. obrzęki płodu oraz nieprawidłowości dotyczące układu wydalniczego i ośrodkowego układu nerwowego (EMA, 2022; Cortes et al., 2015). Zaleca się również, aby kobiety leczone dasatynibem nie karmiły piersią, gdyż dostępne dane farmakodynamiczne, toksykologiczne i fizykochemiczne wskazują na przenikanie substancji czynnej do mleka matki, co może negatywnie wpływać na zdrowie i rozwój dziecka. Badania nad wpływem leku na płodność zostały przeprowadzone wyłącznie na modelach zwierzęcych i nie wykazały działań niepożądanych, jednak ze względu na brak potwierdzenia tych wyników u ludzi, przed wdrożeniem leczenia należy poinformować pacjentów, w szczególności mężczyzn, o możliwym ryzyku (EMA, 2022).

7. Działania niepożądane dasatynibu

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów przyjmujących lek Sprycel stwierdzono, że działania niepożądane występowały u większości chorych, a w niektórych przypadkach konieczne było nawet przerwanie terapii. Najczęściej obserwowano zakażenia o etiologii bakteryjnej, wirusowej i grzybiczej, a także mielosupresję, której towarzyszyły niedokrwistość, neutropenia oraz małopłytkowość. Zahamowanie czynności szpiku kostnego częściej występowało u chorych z zaawansowaną fazą CML lub z Ph+ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U większości pacjentów, u których wystąpiła mielosupresja, zmniejszenie dawki lub czasowe odstawienie leku pozwoliło na powrót parametrów hematologicznych do wartości prawidłowych.

Z podobną częstością występowały również powikłania ze strony układu naczyniowego, takie jak krwawienia, wysięki w jamie opłucnej, obrzęki kończyn, obrzęk twarzy oraz zmiany skórne w postaci wysypek. Do działań niepożądanych związanych z retencją płynów należały: wodobrzusze, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy i brzuszny oraz nadciśnienie płucne. Postępowanie w przypadku wysięku opłucnowego obejmowało odstawienie leku, zastosowanie leków moczopędnych, glikokortykosteroidów, a w niektórych przypadkach ich jednoczesne

podanie oraz redukcję dawki dasatynibu. W przypadku ciężkiego wysięku opłucnowego (III i IV stopnia) konieczne mogło być zastosowanie drenażu jamy opłucnej oraz tlenoterapii. Wystąpienie tego działania niepożądanego nie wpływało negatywnie na skuteczność leczenia, nawet przy konieczności zmiany dawki lub czasowego przerwania terapii. Do często występujących, lecz mniej specyficznych działań niepożądanych zaliczano bóle mięśniowo-kostne, bóle głowy oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak biegunka, nudności, wymioty i bóle brzucha (EMA, 2022).

W badaniach klinicznych III fazy, mających na celu określenie optymalnego dawkowania dasatynibu u pacjentów z przewlekłą fazą CML opornych lub nietolerujących wcześniejszego leczenia imatynibem, wykazano, że dawka 100 mg raz dziennie wiązała się z niższą częstością występowania wysięku opłucnowego, kardiotoksyczności oraz mielosupresji w porównaniu z dawką 70 mg podawaną dwa razy dziennie. Podobne obserwacje odnotowano u pacjentów z zaawansowaną postacią CML oraz z Ph+ ALL — dawka 140 mg raz na dobę charakteryzowała się porównywalną skutecznością, lecz mniejszym nasileniem działań niepożądanych, takich jak biegunka, zatrzymanie płynów czy krwawienia z przewodu pokarmowego (EMA, 2022).

Profil bezpieczeństwa stosowania dasatynibu u dzieci i młodzieży z Ph+ CML w fazie przewlekłej oraz z Ph+ ALL w skojarzeniu z chemioterapią jest zbieżny z obserwowanym u dorosłych pacjentów. Oczekiwane działania niepożądane wynikające z połączenia dasatynibu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL są również zgodne z tymi obserwowanymi u dorosłych. Co istotne, u młodszych pacjentów rzadziej występuje wysięk opłucnowy. Szczególną uwagę należy jednak zwrócić na pacjentów powyżej 65. roku życia, u których działania niepożądane obserwuje się częściej niż w pozostałych grupach wiekowych (EMA, 2022).

8. Właściwości farmakokinetyczne dasatynibu

8.1. Wchłanianie

Dasatynib jest słabą zasadą, a jego rozpuszczalność ściśle zależy od pH. Lek ten dobrze rozpuszcza się w żołądku, jednak jego rozpuszczalność spada wraz ze wzrostem pH, skutkując słabą rozpuszczalnością w warunkach jelitowych. Ponadto dasatynib charakteryzuje się wysoką przepuszczalnością jelitową, co przekłada się na większe wchłanianie w dwunastnicy i jelicie czczym. Takie właściwości wpływają na mniejszą ekspozycję z zawiesin (Vaidhyanathan et al., 2018).

Po podaniu doustnym dasatynib podlega szybkiemu wchłanianiu, a stężenie maksymalne osiąga w czasie od 0,5 do 3 godzin. Zwiększenie dawki leku, w zakresie dawek od 25 mg do 120 mg przyjmowanych dwukrotnie w ciągu doby, powoduje wzrost średniej ekspozycji na dasatynib proporcjonalny do przyjętej dawki. W trakcie badań dowiedziono, że wpływ pożywienia nie ma istotnego klinicznie znaczenia. Większą zmienność ekspozycji powoduje przyjęcie leku na czczo w porównaniu do podawania z posiłkiem ubogo- i bogatotłuszczowym. Na podstawie badań wysunięto wniosek, że zmienność ekspozycji na dasatynib jest głównie wynikiem zmienności w biodostępności natomiast mniejszy wpływ wywiera zmienność osobnicza. Okres półtrwania u pacjentów mieścił się w granicach 5–6 godzin (EMA, 2022).

8.2. Dystrybucja

Badania in vitro dowodzą, że dasatynib w stężeniach terapeutycznych jest związany z białkami osocza w 96%. Dasatynib jest substratem dla transporterów takich jak P-glikoproteina oraz białko BCRP, które ograniczają jego dystrybucję przez barierę krew-mózg, w związku z czym dasatynib nie osiąga stężeń leczniczych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), które mogłyby wywołać odpowiedź kliniczną przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym oraz innych nowotworów OUN. Dasatynib charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji, co świadczy o tym, że jest rozprowadzany w znacznym

stopniu w przestrzeni pozanaczyniowej (EMA, 2022), (Chen et al., 2009).

8.3. Metabolizm

Dasatynib jest metabolizowany przy udziale licznych enzymów, przy czym największy udział w tym procesie ma izoenzym CYP3A4. Metabolity dasatynibu są produktami procesów takich jak hydroksylacja, N-dealkilacja, N-oksydacja, utlenianie alkoholu. Najważniejszym mechanizmem metabolizmu jest biotransformacja oksydacyjna, o czym świadczą liczne metabolity zidentyfikowane w osoczu pacjentów (Christopher et al., 2009). Badanie dotyczące stężenia oraz aktywności metabolitów dowiodło, że nie mają one wpływu na właściwości farmakologiczne dasatynibu (EMA, 2022).

8.4. Eliminacja

Dasatynib jest wydalany głównie z kałem, w mniejszym stopniu jest eliminowany przez nerki, wraz z moczem. Znaczną ilość wydalanego leku stanowią jego metabolity, a postać niezmieniona występuje w ilości 19% całości wydalanej z kałem. Okres półtrwania dasatynibu w osoczu wynosi od 3 do 5 godzin. Pojedyncza dawka dasatynibu jest wydalana w 89% w ciągu 10 dni, przy czym 85% tej dawki znajduje się w kale, a tylko 4% w moczu. Postać niezmieniona dasatynibu stanowi 19% całości wydalanej z kałem i 0,1% wydalanej z moczem (EMA, 2022).

9. Podsumowanie

Dasatynib to doustny inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji, działający głównie na BCR-ABL i kinazy z rodziny SRC. FDA zatwierdziła go w 2006 r., a EMA w 2015 r. jako terapię pierwszego rzutu w CML z chromosomem Philadelphia, przewyższając skutecznością imatynib. Lek stosuje się u dorosłych i dzieci z CML (różne fazy) oraz ALL z chromosomem Ph+. Działa silniej niż imatynib (ok. 325 razy), wiąże się z aktywną i nieaktywną formą BCR-ABL, działa też na SRC i inne kinazy (np. c-KIT), ale nie działa na mutację T315I.

Dasatynib podaje się doustnie w postaci tabletek lub zawiesiny. Dawkowanie zależy od wieku, masy ciała i stadium choroby — standard to 100 mg/dzień (CML przewlekła) i 140 mg/dzień (CML zaawansowana/Ph+ ALL). Modyfikacja dawki jest możliwa przy braku odpowiedzi lub wystąpieniu działań niepożądanych.

Wymagana jest ostrożność ze względu na ryzyko mielosupresji, krwawień, retencji płynów i kardiotoksyczności. U pacjentów z chorobami serca i w podeszłym wieku konieczne jest dokładne monitorowanie. Przed leczeniem należy wyrównać poziomy elektrolitów.

Dasatynib jest metabolizowany przez CYP3A4, dlatego jego stężenie może być zmienione przez inhibitory (np. sok grejpfrutowy, erytromycyna) i induktory tego enzymu (np. ryfampicyna). Działa też jako inhibitor CYP3A4, wpływając na inne leki. Zmniejszone wchłanianie może wynikać z leków obniżających pH żołądka. Lek może powodować poważne wady płodu, poronienia i inne komplikacje – jest przeciwwskazany w ciąży i laktacji. Zaleca się skuteczną antykoncepcję, a pacjenci powinni być poinformowani o potencjalnym ryzyku dla płodności. Najczęstsze działania niepożądane to infekcje, mielosupresja i powikłania naczyniowe (krwawienia, obrzęki, wysięki). Retencja płynów może prowadzić do poważnych powikłań płucnych, a ich leczenie obejmuje odstawienie dasatynibu i terapię wspomagającą.

10. Bibliografia

Chen, Y., Agarwal, S., Shaik, N. M., Chen, C., Yang, Z., & Elmquist, W. F. (2009). P-glycoprotein and breast cancer resistance protein influence brain distribution of dasatinib. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 330*(3), 956–963. https://doi.org/10.1124/jpet.109.153510

Christopher, L. J., Cui, D., Wu, C., Luo, R., Manning, J. A., Bonacorsi, S. J., et al. (2008). Metabolism and disposition of dasatinib after oral administration to humans. *Drug Metabolism and Disposition, 36*(7), 1357–1364. https://doi.org/10.1124/dmd.108.020958

Cortes, J. E., Abruzzese, E., Chelysheva, E., Guha, M., Wallis, N., & Apperley, J. F. (2015). The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *American Journal of Hematology, 90*(12), 1111–1115. https://doi.org/10.1002/ajh.24186

European Medicines Agency (EMA). (2022). *Sprycel: EPAR – Product Information* (pp. 1–82). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 27 styczeń 2022 r.)

Food and Drug Administration (FDA). (2012). *Drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft Guidance for Industry.* http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm (dostęp: 15 luty 2022 r.)

Korashy, H. M., Rahman, A. F. M. M., & Kassem, M. G. (2014). Dasatinib. In *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, 39*, 205–237. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00006-4

Steinberg, M. (2007). Dasatinib: A tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and

Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblaśtic leukemia. *Clinical Therapeutics, 29*(11), 2289–2308.

Tridente, G. (2017). Dasatinib. In *Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors* (pp. 221–242). Academic Press.

Vaidhyanathan, S., Wang, X., Crison, J., Varia, S., Gao, J. Z. H., Saxena, A., et al. (2018). Bioequivalence comparison of pediatric dasatinib formulations and elucidation of absorption mechanisms through integrated PBPK modeling. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 108*(1), 741–749. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.08.001

Zając, M., Jelińska, A., & Muszalska, I. (2018). *Chemia leków z elementami chemii medycznej dla śtudentów farmacji i farmaceutów.* Poznań: Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, 949–951

FDA – (ang. Food and Drug Administration) – Agencja Żywności i Leków

CML – (ang. Chronic Myelogenous Leukemia) – przewlekła białaczka szpikowa

EMA – (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków

ALL – (ang. Acute Lymphoblaśtic Leukemia) – ośtra białaczka limfatyczna

Ph+ - (ang. Philadelphia Chromosome-positive) – obecnośc chromosomu Philadelphia

AUC – (ang. Area Under the plasma Concentration Curve) – pole powierzchni pod krzywą śtężenia w osoczu w zależności od czasu

Chcesz z nami współpracować?

Napisz na redakcja@pharmacopola.pl

Wydajemy książki popularnonaukowe, monografie naukowe , bezpłatne czasopismo branżowe „Pharmacopola", książki abstraktów i wiele więcej.

Zajmujemy się również przygotowywaniem publikacji do druku, recenzją naukową, redakcją naukową i korektą przesłanych tekstów.

Zapraszamy na nasz portal **pharmacopola.pl**, gdzie znajduje się wiele bezpłatnych artykułów i publikacji *open-access.*

PHARMACOPOLA
WYDAWNICTWO NAUKOWE I SPECJALISTYCZNE

Aleksander K. Smakosz

Wykłady, artykuły i konsultacje

Karty SDS | Certyfikaty alergenów i zgodności z IFRA | Toksykologia i fitochemia olejków eterycznych | Chemia żywności | Historia farmacji i medycyny | Etnofarmakologia

www.gulosus.pl

@gulosus

@alexander_gulosus

aleksander.smakosz@pharmacopola.pl

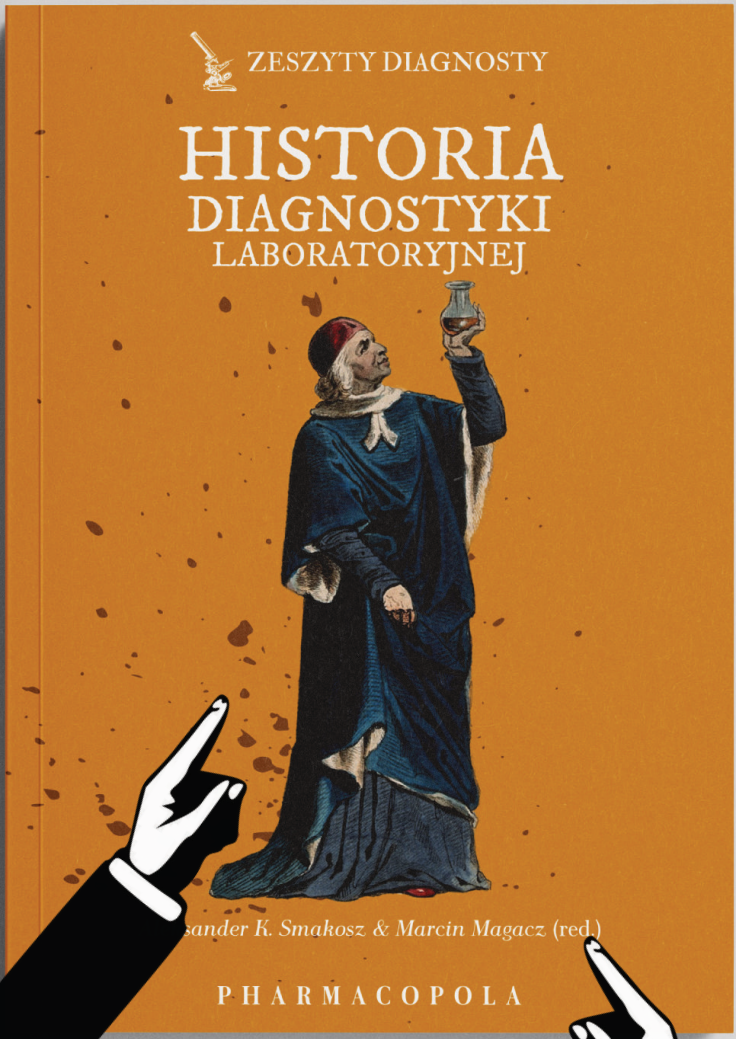




CZĘŚĆ III

Diagnostyka

Nowość!


ZESZYTY DIAGNOSTY
HISTORIA
DIAGNOSTYKI
LABORATORYJNEJ
sander K. Smakosz & Marcin Magacz (red.)
PHARMACOPOLA

LINK

V Ostra białaczka szpikowa — klasyfikacja, objawy, diagnostyka oraz leczenie

Aleksandra Maciejek*

1. Wstęp

Ostra białaczka szpikowa (ang. AML, *acute myeloid leukemia*) to najczęściej występujący nowotwór krwi u osób dorosłych. Przyjmuje się, że jest to około 80% wszystkich zachorowań na ostre białaczki. Najczęściej chorują osoby starsze — średni wiek chorego to 67 lat (Gośliński, 2023).

Jak sama nazwa jednostki chorobowej wskazuje, „ostra" w tym przypadku oznacza szybki oraz gwałtowny przebieg białaczki. „Szpikowa" zaś odnosi się do pochodzenia nieprawidłowych komórek obecnych w szpiku kostnym — są to komórki z linii mieloidalnej (komórki szpiku kostnego) (Stelmach M., 2021). Komórki mieloidalne w prawidłowych warunkach są prekursorami krwinek czerwonych (erytrocytów), krwinek białych (leukocytów) oraz płytek krwi (trombocytów). Niestety w przypadku ostrej białaczki szpikowej z większości komórek mieloidalnych powstają komórki blastyczne (tzw. blasty), powodując znaczny niedobór erytrocytów, prawidłowych leukocytów oraz płytek krwi (Holbrook E.K. Kohrt, 2011).

*Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

2. Klasyfikacja ostrej białaczki szpikowej wg WHO

Obecnie obowiązująca międzynarodowa klasyfikacja ostrej białaczki szpikowej (AML) została opublikowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 2022 roku. Jest to edycja poprzedniej klasyfikacji powstałej w 2016 roku. Główny podział AML powstał w oparciu o określone nieprawidłowości genetyczne oraz dodatkowe kryterium biorące pod uwagę udział procentowy blastów w szpiku kostnym. Drugi podział opiera się zaś o zmiany związane z mielodysplazją. Obydwa zestawienia usystematyzowano w poniższej tabeli (Park, 2024, 15;59):

Klasyfikacja AML z określonymi nieprawidłowościami genetycznymi wg WHO (2022)	
Klasyfikacja	Odsetek procentowy blastów w szpiku kostnym
APL z fuzją *PML::RARA*	-
AML z fuzją *RUNX1::RUNX1T1*	-
AML z fuzją *CBFB::MYH11* AML z przegrupowaniem *KMT2A*	- -
AML z fuzją *DEK::NUP214*	-
AML z przegrupowaniem *MECOM*	-
AML z fuzją *BCR::ABL1*	≥ **20%**
AML z fuzją *RBM15::MRTFA*	-
AML z mutacją *NPM1*	-
AML z mutacją *CEBPA*	≥ **20%**
AML z przegrupowaniem *NUP98*	-
Białaczka szpikowa AML, związana z mielodysplazją	≥ **20%**
AML z innymi zdefiniowanymi zmianami genetycznymi	≥ **20%**

Klasyfikacja AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją wg WHO (2022)
Nieprawidłowości cytogenetyczne
Kariotyp złożony (≥ 3 nieprawidłowości)
Usunięcie lub utrata 5q
Monosomia 7, usunięcie 7q lub utrata 7q
Usunięcie 11q
Usunięcie lub utrata 12p
Monosomia 13 lub delecja 13q
Usunięcie lub utrata 17p, izochromosom 17q
Idyczny(X)(q13)
Definicja mutacji somatycznych
ASXL1
BCOR
EZH2
SF3B1
SRSF2
STAG2
U2AF1
ZRSR2

☞ Ilustracja 1. Klasyfikacja AML wg WHO 2022 z określonymi nieprawidłowościami genetycznymi oraz ze zmianami związanymi z mielodysplazją. Na podstawie (Park, 2024, 15;59).

3. Objawy chorobowe oraz diagnostyka

Pierwsze objawy ostrej białaczki szpikowej nie są specyficzne. W większości przypadków pacjent zgłasza się z obecnością jednego, dwóch lub trzech objawów należących do tzw. triady NZS (niedokrwistość- zakażenia- skaza krwotoczna). Ich obecność związana jest bezpośrednio z opisanym powyżej niedoborem prawidłowych krwinek czerwonych, białych oraz płytek krwi (Jędrzejczak, 2015).

Krwinki czerwone odpowiedzialne są za dostarczanie tlenu do wszystkich komórek organizmu. Skutkiem ich znacznego niedoboru jest więc anemia (niedokrwistość) prowadząca do silnego zmęczenia oraz osłabienia. W morfologii krwi obwodowej manifestuje się to często poprzez niskie stężenie hemoglobiny oraz obniżony hematokryt.

Płytki krwi pełnią rolę zapobiegającą krwawieniom, uczestniczą w procesie powstawania skrzepu. Ich znaczny niedobór (trombocytopenia) objawia się najczęściej krwawieniami z nosa i dziąseł, częstymi siniakami, przedłużającymi się krwawieniami miesięcznymi u kobiet. W morfologii krwi obwodowej obecny jest znaczny spadek płytek krwi (Holbrook E.K. Kohrt, 2011).

Na etapie rozpoznania ostrej białaczki szpikowej obserwuje się znaczny wzrost ilości krwinek białych, nie są to jednak w większości ich prawidłowe postacie, lecz komórki blastyczne (tzw. blasty). Związane jest to z występowaniem zakażeń u chorego, często nawracających oraz trudnych w leczeniu, ponieważ niedobór prawidłowych leukocytów prowadzi do zaburzenia funkcji odpornościowych organizmu. W morfologii krwi obwodowej można zauważyć wysoką liczbę monocytów bądź monocytów i limfocytów. Nie są to w rzeczywistości te komórki, lecz komórki blastyczne.

Analizator hematologiczny zalicza blasty do jednej z tych grup z powodu podobieństwa w rozmiarze oraz ilości ziarnistości w cytoplazmie. Na tym etapie nieocenione jest wykonanie rozmazu manualnego krwi obwodowej. Możemy w nim zauważyć wspomniane już wcześniej komórki blastyczne. Czasami zawierają one w cytoplazmie tzw. pałeczkę Auera — jej obecność jednoznacznie potwierdza rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej. Warto dodać, że nie zawsze

rozpoznanie jest tak proste, ponieważ u około 15% pacjentów blasty nie występują we krwi obwodowej, obecne są tylko w szpiku kostnym. Często także komórki blastyczne są trudne do identyfikacji przez diagnostę laboratoryjnego.

Wtedy kolejnym krokiem diagnostycznym jest wykonanie cytometrii przepływowej. Badanie to polega na analizie cząsteczek znajdujących się na powierzchni komórek białaczkowych. Pozwala to jednoznacznie określić, czy obserwowane komórki to limfoblasty czy mieloblasty, co na poziomie rozmazu krwi obwodowej często jest nie lada wyzwaniem (Jędrzejczak, 2015).

U wielu pacjentów na etapie rozpoznania choroby blasty nie przekraczają bariery krew- szpik kostny, co oznacza, że ich nadmierna obecność jest zauważalna tylko w szpiku kostnym. Wtedy niezbędny jest zabieg biopsji szpiku kostnego. Jest on wykonywany w znieczuleniu miejscowym, trwający około 15 minut. Pacjent nie odczuwa bólu, lecz lekki dyskomfort. Po pobraniu materiału szpik kostny wykorzystywany jest do szeregu kolejnych badań: rozmazu mikroskopowego szpiku kostnego, cytometrii przepływowej, badaniu cytogenetycznemu oraz molekularnemu. Dzięki temu można jednoznacznie stwierdzić, na jaki dokładnie typ białaczki pacjent choruje.

Aby rozpoznać ostrą białaczkę szpikową, w rozmazie szpiku musi być obecne więcej niż 20% blastów pochodzenia mieloidalnego. Jeśli ich odsetek jest mniej więcej w okolicach 20% konieczne jest liczenie komórek nie do 100, lecz do 500 czy nawet 1000. Natomiast jeśli ilość komórek blastycznych nie przekracza 20%, wtedy mówimy o zespole mielodysplastycznym z nadmiarem blastów (Holbrook E.K. Kohrt, 2011).

Bardzo ważne jest także wykonanie badania cytogenetycznego oraz molekularnego. Pozwala to na przeprowadzenie identyfikacji zaburzeń genetycznych w białaczce. Do tego celu wykorzystuje się obecnie reakcję PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy polegająca na zjawisku amplifikacji, czyli powielaniu pojedynczej lub kilku kopii danego fragmentu DNA), metodę FISH (stwierdzenie obecności oraz dokładnej lokalizacji obecnych lub nieobecnych sekwencji DNA

w chromosomie) oraz sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, czyli jednoznaczne odczytanie milionów cząsteczek DNA) (Gośliński, 2023).

4. Rokowanie oraz metody leczenia

W przypadku ostrej białaczki szpikowej przyjmuje się, że nowotworem zaatakowany został cały organizm, ponieważ komórki blastyczne nieustannie krążą w krwiobiegu. Z tego powodu rokowania w tym przypadku nie zależą od zasięgu rozsiania komórek nowotworowych, lecz od jego cech oraz charakterystyki komórek nowotworowych. Rokowanie ustala się na podstawie obecności konkretnych mutacji w chromosomach bądź braku tych mutacji. Rokowanie dzielimy na trzy grupy: korzystne, pośrednie oraz niekorzystne. Istotne znaczenie w procesie kwalifikacji odgrywa także wiek pacjenta.

Leczenie dostosowywane jest bezpośrednio do pacjenta w zależności od przyporządkowania do grupy ryzyka, cech pacjenta, towarzyszących mu chorób współistniejących. Najistotniejszy jest jednak stan pacjenta.

W przypadku bardzo wysokiej liczby krwinek białych, wdrażane jest leczenie natychmiastowe (ratunkowe). W tej sytuacji prawidłowy przepływ krwi nie jest możliwy ze względu na dużą ilość krążących we krwi komórek białaczkowych. Najważniejsze jest, aby zapewnić prawidłowy dopływ krwi do mózgu, płuc oraz nerek. W tym celu przeprowadza się zabieg leukaferezy polegający na usuwaniu z krwiobiegu krwinek białych, a dostarczanie w zamian krwinek czerwonych oraz płytek krwi. Rozwiązanie to wykorzystuje się tylko w sytuacjach nagłych.

Skuteczną metodą leczenia ostrej białaczki szpikowej jest chemioterapia. Komórki nowotworowe mnożą się ze znacznie większą prędkością niż komórki prawidłowe, a chemioterapia hamuje ten proces. Niestety nieuniknione są działania niepożądane tego leczenia, ponieważ chemioterapia działa także na komórki prawidłowe organizmu, takie jak komórki włosów, szpiku kostnego czy przewodu pokarmowego. Objawia się to wypadaniem włosów, brakiem odporności, nudnościami czy biegunką. Chemioterapię dzielimy na dwie grupy ze względu na jej intensywność: jest to chemioterapia

intensywna oraz chemioterapia nieintensywna.

Chemioterapia intensywna opiera się na całkowitym usunięciu komórek nowotworowych ze szpiku kostnego. Pierwszym etapem tej terapii jest chemioterapia indukcyjna odbywająca się w warunkach szpitalnych z powodu wysokiego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Leki podawane są we wlewie dożylnym przez około tydzień. W wyniku tego zabiegu dochodzi zarówno do niszczenia komórek nowotworowych, jak i komórek prawidłowych. Występuje wysokie ryzyko krwawień, ciężkich zakażeń czy anemii ze względu na bardzo niski poziom płytek krwi, leukocytów i erytrocytów. W czasie ośmiu tygodni od chemioterapii indukcyjnej niezbędne są częste wizyty kontrolne ze względu na to, że konieczne może być przetoczenie koncentratów krwinek czerwonych bądź płytek krwi.

Po zastosowaniu jednego lub dwóch cykli chemioterapii indukcyjnej ponownie wykonuje się biopsję szpiku kostnego w celu oceny odsetka procentowego niedojrzałych komórek. Jeśli wynik ten jest większy niż 5%, pacjenta uznaje się za opornego na terapię — w takim wypadku skuteczne jest tylko przeszczepienie szpiku kostnego.

Drugim etapem chemioterapii intensywnej jest chemioterapia konsolidacyjna. Wykonuje się ją w momencie powrotu do normy parametrów morfologii krwi obwodowej. Jej celem jest maksymalne zmniejszenie ryzyka wznowy nowotworu w przyszłości. Leczenie to przeprowadza się zazwyczaj poza warunkami szpitalnymi, w cyklach 5-dniowych co miesiąc przez 3–4 miesiące. Nadal występuje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego w przypadku wystąpienia gorączki zaleca się natychmiastowe zgłoszenie do szpitala.

Ostatnim etapem jest leczenie podtrzymujące (leczenie po uzyskaniu remisji). W przypadku ostrej białaczki szpikowej jest ono dobierane indywidualnie do pacjenta w zależności od rokowań (korzystne, niekorzystne, pośrednie).

1. Rokowanie korzystne (niskie ryzyko) — ryzyko nawrotu jest niższe niż 35%, dlatego po zakończeniu chemioterapii konsolidacyjnej nie zaleca się już żadnego dodatkowego leczenia.
2. Rokowanie niekorzystne (wysokie ryzyko) — ryzyko nawrotu

choroby jest duże, dlatego stosuje się przeszczepienie komórek szpiku kostnego. Zabieg ten polega na przeniesieniu komórek macierzystych szpiku kostnego dawcy do organizmu biorcy. Zdarza się, że organizm biorcy postrzega nowe komórki jako „obce" i zaczyna je niszczyć — choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi". W tym samym procesie dochodzi do niszczenia także komórek białaczkowych pacjenta, co ma korzystne znaczenie z perspektywy leczenia. Zabieg przeszczepienia komórek macierzystych szpiku kostnego pozwala na pełne wyleczenie pacjenta. Nierzadko jednak kończy się niestety ciężkimi powikłaniami bądź śmiercią pacjenta.

3. Rokowanie pośrednie (normalne ryzyko) — brak standardowego postępowania, każdy przypadek rozpatrywany jest indywidualnie (Holbrook E.K. Kohrt, 2011).

Ze względu na to, że znaczna część pacjentów chorujących na ostrą białaczkę szpikową to osoby w podeszłym wieku, z chorobami współistniejącymi możliwe jest zastosowanie drugiego rodzaju chemioterapii — jest to chemioterapia nieintensywna. Jest ona znacznie mniej agresywna niż chemioterapia intensywna. Wyróżniamy kilka rodzajów chemioterapii nieintensywnej:

1. badania kliniczne,
2. chemioterapia niskodawkowa,
3. środki hipometylujące — środki działające na materiał genetyczny komórek białaczkowych włączające bądź wyłączające geny odpowiedzialne za proliferację komórek,
4. leki oddziałujące na układ odpornościowy pacjenta (np. lenalidomid) — modyfikują one układ odpornościowy pacjenta w taki sposób, aby zwalczał on komórki nowotworowe oraz zapobiegał ich podziałom,
5. leczenie podtrzymujące — wykorzystujące czynniki wzrostu (w celu zwiększenia liczby erytrocytów) oraz koncentraty składników krwi,
6. leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (venAZA).

Na szczególną uwagę zasługuje terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (venAZA) stosowana u pacjentów, którzy nie kwalifikują

się do terapii intensywnej ze względu na podeszły wiek czy obecność chorób współistniejących. Wykorzystywana jest w przypadku pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową.

W leczeniu tym upatruje się duże nadzieje, ponieważ u 2/3 pacjentów poddanych terapii uzyskano remisję ostrej białaczki szpikowej oraz znacznie wydłużono medianę przeżycia całkowitego. Terapia venAZA może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza (TLS) – zespołu zaburzeń metabolicznych na skutek szybkiego rozpadu komórek nowotworowych, dlatego istotne jest, aby stopniowo zwiększać dawkowanie, stosować profilaktykę TLS oraz ograniczyć liczbę leukocytów w momencie wdrażania leczenia. W momencie uzyskania remisji choroby z wystąpieniem toksyczności hematologicznej zaleca się odroczenie kolejnego cyklu podania leku oraz skrócenie jego stosowania, ale z utrzymaniem dotychczasowo stosowanej dawki. Kluczowe jest także rozważenie profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz znajomość schematów dotyczących dawkowania venAZA (Szczepaniak, Gil, Giebel, Helbig, Wróbel, Zaucha, Budziszewska, Wierzbowska, 2022).

W przypadku rozpoznania ostrej białaczki szpikowej i niezastosowania żadnego leczenia, długość życia pacjenta znacząco skraca się — może wynosić w skrajnych przypadkach nawet kilka tygodni (Holbrook E.K. Kohrt, 2011).

5. Zakończenie

Ostra białaczka szpikowa (AML) nadal stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowań na AML z powodu starzenia się społeczeństwa. Choroba ta stanowi około 80% wszystkich ostrych białaczek w grupie osób powyżej 60 roku życia. 21 kwietnia obchodzimy Światowy Dzień Świadomości Ostrej Białaczki Szpikowej. W tym dniu prowadzona jest międzynarodowa akcja Know AML mająca na celu szerzenie wiedzy pacjentom, rodzinom, opiekunom oraz pracownikom służby zdrowia na temat tej jednostki chorobowej.

6. Bibliografia

Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Godley, L. A., Hasserjian, R. P., Larson, R. A., Levine, R. L., Miyazaki, Y., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Röllig, C., Sierra, J., Stein, E. M., Tallman, M. S., ... Löwenberg, B. (2022). Diagnosis and management of AML in adults. Blood, 139(9), 1345–1377. https://doi.org/10.1182/blood.2022016867

Gośliński, J. (2023). Ostra białaczka szpikowa – objawy, diagnostyka i leczenie. Zwrotnik Raka. https://www.zwrotnikraka.pl/ostra-bialaczka-szpikowa/ (dostęp: 19.04.2023)

Holbrook, E. K. Kohrt. (2011). Ostra białaczka szpikowa (AML): poradnik dla pacjentów – informacje oparte na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej. European Society for Medical Oncology. https://www.esmo.org/content/download/88301/1617918/1/ESMO-ACF-Ostra-Bia%C5%82aczka-Szpikowa-AML-Poradnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf

Jędrzejczak, W. W. (2015). Ostra białaczka szpikowa – od rozpoznania do leczenia. Medycyna po Dyplomie, 24(11–12), bez paginacji.

Park, H. S. (2024). What is new in acute myeloid leukemia classification? Reviews in Hematology, 59, 15. https://doi.org/10.1007/s44313-024-00016-8

Salomon-Perzyński, A., & Budziszewska, B. (2023). How do I manage the myelotoxicity of venetoclax and azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? Hematologia – Edukacja, 3(1–2), 1–6.

Stelmach, M. (2021). Hematoonkologia. Informacje dla pacjentów. Ostra białaczka szpikowa – znajomość objawów może uratować życie. https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/aktualnosci/id/4563-ostra-bialaczka-szpikowa-znajomosc-objawow-moze-uratowac-zycie (dostęp: 21.04.2021)

Szczepaniak, A., Gil, L., Giebel, S., Helbig, G., Wróbel, T., Zaucha, J. M., Budziszewska, B., & Wierzbowska, A. (2022). Praktyczne aspekty stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej u chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Hematologia – Edukacja, 2(3–4), 158–170.

VI Farmakologiczne modulowanie NETosis w profilaktyce TRALI: możliwości i ograniczenia

Julia Jaruszowiec [1], Agnieszka Duszyc [1]

1. Wstęp

Zespół TRALI (ang. *Transfusion Related Acute Lung Injury*) to ostre uszkodzenie płuc związane z przetoczeniem krwi. Jest jednym z najcięższych i najgroźniejszych ostrych reakcji poprzetoczeniowych. Szacuje się, że TRALI występuje w przybliżeniu w 1 na 5000 transfuzji krwi (Roubinian, 2018). Obraz kliniczny charakteryzuje się wystąpieniem niekardiogennego obrzęku płuc w ciągu 6 godzin od transfuzji, co często prowadzi do rozwinięcia ostrej niewydolności oddechowej wymagającej wdrożenia wentylacji mechanicznej (Liu et al., 2023). Zgodnie z aktualną definicją konsensusową wyróżnia się dwa typy TRALI:

- TRALI typu I — rozpoznawany u pacjentów nieposiadających czynników ryzyka rozwoju ostrej niewydolności oddechowej ARDS (ang. *acute respiratory distress syndrome*),
- TRALI typu II — dotyczący pacjentów z obecnymi czynnikami ryzyka ARDS lub z łagodnie wyrażonym ARDS istniejącym przed transfuzją.

Pomimo wdrożenia szeregu strategii prewencyjnych, obejmujących m.in. modyfikacje doboru dawców oraz metod preparatyki składników

1 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

krwi, TRALI pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów związanych z transfuzjami (Vlaar et al., 2019).

W ostatnich latach narasta zainteresowanie rolą neutrofili i powstawania neutrofilowych sieci zewnątrzkomórkowych (ang. *Neutrophil Extracellular Traps*, NETs) w patogenezie TRALI. Zjawisko NETozy (ang. NETosis), będące specyficzną formą odpowiedzi neutrofili skutkującą uwalnianiem zestawu chromatyny i enzymów proteolitycznych do środowiska zewnątrzkomórkowego, odgrywa kluczową rolę zarówno w obronie immunologicznej, jak i w uszkodzeniu tkanek. W kontekście TRALI NETs nasilają dysfunkcję śródbłonka, zwiększają przepuszczalność naczyń i inicjują prozakrzepowe zmiany mikrokrążenia płucnego (Caudrillier et al., 2012). Ze względu na centralną rolę NETozy w TRALI podejmuje się próby farmakologicznego modulowania tego procesu, które mogłoby stanowić potencjalną strategię prewencji. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej mechanizmu TRALI, udziału NETs oraz przegląd możliwości i ograniczeń farmakologicznego modulowania NETozy w prewencji tego powikłania.

2. NEToza — mechanizm i znaczenie biologiczne

Powstawanie NETs zachodzi w co najmniej dwóch odrębnych mechanizmach: klasycznej (litycznej) NETozie oraz NETozie nielitycznej (tzw. życiowej), które różnią się kinetyką, zależnością od reaktywnych form tlenu oraz konsekwencjami dla przeżycia neutrofili (Herre et al., 2023).

Klasyczna NEToza jest procesem wolniejszym, prowadzącym do śmierci komórki. NEToza jest inicjowana przez różnorodne bodźce i opiera się na złożonej kaskadzie sygnałowej zależnej od reaktywnych form tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*, ROS). Kluczową rolę odgrywa aktywacja kinazy białkowej C (ang. *Protein Kinase C*, PKC) i oksydazy NADPH (ang. *NADPH oxidase*, NOX), prowadząca do produkcji ROS, w tym nadtlenku wodoru (Akong-Moore et al., 2012; Branzk & Papayannopoulos, 2013).

ROS umożliwiają uwalnianie mieloperoksydazy (ang. *Myeloperoxidase*, MPO) i elastazy neutrofilowej (ang. *Neutrophil elastase*, NE) z ziarnistości, degradację cytoszkieletu oraz stopniową dekondensację chromatyny. NE i MPO działają sekwencyjnie i synergistycznie, zachowując aktywność przeciwdrobnoustrojową NETs (Kenny et al., 2017; Papayannopoulos, 2018; Papayannopoulos et al., 2010). Dodatkowo ROS aktywują deiminazę peptydyloargininową 4 (ang. *Protein-arginine deiminase type-4*, PAD4), która poprzez cytrulinację histonów nasila rozluźnienie chromatyny. Proces ten obejmuje rozpad otoczki jądrowej, pokrycie chromatyny białkami i kończy się uwolnieniem NETs do przestrzeni pozakomórkowej oraz śmiercią neutrofili (Amulic et al., 2017; Surolia et al., 2021). NETozа nielityczna jest szybkim, często niezależnym od NOX, ale w części przypadków zależnym od mitochondrialnych ROS, który nie prowadzi do śmierci neutrofili i pozwala im zachować funkcje efektorowe, takie jak migracja i fagocytoza. Zachodzi poprzez kontrolowane zmiany jądrowe, aktywację PAD4 oraz pęcherzykowy transport zdekompresowanej chromatyny. Inicjacja NETozy nielitycznej może być indukowana przez patogeny lub interakcje neutrofili z płytkami krwi (Delgado-Rizo et al., 2017).

Szczególną postacią NETozy nielitycznej jest NETozа mitochondrialna, w której neutrofile szybko i selektywnie uwalniają mitochondrialne DNA przy zachowaniu integralności komórki. Proces ten zależy od ROS, może przebiegać niezależnie od NOX i umożliwia neutrofilom dalsze pełnienie funkcji immunologicznych (McIlroy et al., 2014).

3. Patofizjologia TRALI z uwzględnieniem NETozy

Patogeneza TRALI pozostaje wciąż nie w pełni poznanym procesem. Powszechnie akceptowana hipoteza zakłada, że do wystąpienia TRALI konieczne są dwa następujące po sobie, odrębne zdarzenia kliniczne, tzw. model dwóch uderzeń.

Pierwsze z tych zdarzeń związane jest ze stanem klinicznym pacjenta, u którego występuje już pewien poziom pobudzenia układu

immunologicznego, wynikający na przykład z oparzeń, infekcji lub zabiegu chirurgicznego, co prowadzi do aktywacji śródbłonka płucnego oraz sekwestracji neutrofili w jego obszarze. Drugie uderzenie obejmuje ekspozycję na biologicznie aktywne składniki krwi, w tym przeciwciała anty-HLA/HNA, lipidy oraz cytokiny, co skutkuje pełną aktywacją neutrofili w łożysku naczyniowym płuc i nasilenia NETozy. Uwolnione NETs przyczyniają się do uszkodzenia śródbłonka naczyń płucnych, zwiększenia jego przepuszczalności oraz zaburzenia integralności bariery pęcherzykowo-naczyniowej (Silliman, 2006). Proces ten zachodzi za pośrednictwem DNA oraz związanych z nim histonów, które wykazują bezpośrednie działanie cytotoksyczne wobec komórek śródbłonka, nasilają aktywację układu dopełniacza oraz sprzyjają powstawaniu mikrozakrzepów w krążeniu płucnym. Prowadzi on do przesięku płynu bogatobiałkowego do światła pęcherzyków płucnych, co klinicznie manifestuje się jako ostra niewydolność oddechowa (Liu et al., 2023). Istotnym elementem NETozy w TRALI jest również nadmierna produkcja reaktywnych form tlenu, która nie tylko inicjuje formowanie NETs, lecz także potęguje stres oksydacyjny i reakcję zapalną w tkance płucnej. Wzajemne wzmacnianie się aktywacji neutrofili, NETozy i uszkodzenia śródbłonka tworzy błędne koło zapalne, prowadzące do gwałtownego pogorszenia funkcji płuc (Le et al., 2021). Uwzględnienie NETozy w patofizjologii TRALI pozwala lepiej zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw tego zespołu oraz wskazuje potencjalne cele terapeutyczne. Jednocześnie podkreśla dwoisty charakter NETs, których hamowanie może ograniczać uszkodzenie płuc, ale wiąże się z ryzykiem osłabienia odpowiedzi immunologicznej, co ma szczególne znaczenie u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym.

4. Farmakologiczne modulowanie NETosis

4.1. Inhibitory PAD4

Do najlepiej scharakteryzowanych inhibitorów PAD4 należą Cl-amidyna oraz GSK484. Związki te skutecznie blokują aktywność

enzymatyczną PAD4, zapobiegając cytrulinacji histonów i w konsekwencji hamując dekondensację chromatyny niezbędną do formowania NETs. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że farmakologiczne zahamowanie PAD4 prowadzi do istotnego ograniczenia tworzenia NETs zarówno in vitro, jak i in vivo (Lewis et al., 2015). W modelach zwierzęcych TRALI stosowanie inhibitorów PAD4 wiązało się ze zmniejszeniem nacieku neutrofilowego w płucach, redukcją obrzęku płuc oraz poprawą parametrów wymiany gazowej, a także ze spadkiem śmiertelności (Adrover et al., 2022).

4.2. DNaza I

Deoksyrybonukleaza I (DNaza I) jest endonukleazą odpowiedzialną za degradację pozakomórkowego DNA, stanowiącego strukturalny szkielet NETs. W konsekwencji degradacja NETs zmniejsza ich prozapalny i prozakrzepowy potencjał, przyczyniając się do ochrony śródbłonka naczyniowego i nabłonka pęcherzykowego (Caudrillier et al., 2012). W kontekście TRALI liczne badania przedkliniczne wykazały, że degradacja NETs za pomocą DNazy I prowadzi do istotnego zmniejszenia nasilenia uszkodzenia płuc. W modelach zwierzęcych TRALI podawanie DNazy I, zarówno profilaktycznie, jak i terapeutycznie po indukcji urazu, skutkowało ograniczeniem przecieku naczyniowego, redukcją nacieku zapalnego w płucach oraz poprawą parametrów wymiany gazowej. Wyniki te wskazują, że NETs stanowią aktywny czynnik patogenny w TRALI, a ich degradacja może przynosić wymierne korzyści biologiczne (Thomas et al., 2012).

4.3. Inhibitory elastazy neutrofilowej

Sivelestat jest selektywnym inhibitorem NE, który wykazuje zdolność do ograniczania uszkodzeń śródbłonka indukowanych przez aktywowane neutrofile. W badaniach przedklinicznych oraz w modelach ostrego uszkodzenia płuc wykazano, że hamowanie aktywności NE prowadzi do zmniejszenia obrzęku płuc i redukcji nacieku neutrofilowego. Efekty te sugerują, że inhibitory NE mogą pośrednio hamować NETozę oraz bezpośrednio chronić integralność

bariery naczyniowej, co czyni je potencjalnie użytecznymi w profilaktyce i leczeniu TRALI (Aikawa et al., 2011). Pomimo obiecujących wyników badań eksperymentalnych, dane kliniczne dotyczące skuteczności inhibitorów elastazy neutrofilowej pozostają niejednoznaczne. Badania kliniczne z udziałem pacjentów z zespołem ARDS o różnym nasileniu nie wykazały jednoznacznych korzyści w zakresie przeżywalności, a obserwowane efekty kliniczne były ograniczone i zależne od charakterystyki populacji pacjentów (Zheng et al., 2025).

4.4. Modulatory ROS

Choć produkcja ROS jest kluczowym mechanizmem obronnym neutrofili, ich nadmiar prowadzi do uszkodzenia śródbłonka, zaburzenia bariery pęcherzykowo-naczyniowej i nasilenia zapalenia płuc (Akong-Moore et al., 2012). Dlatego farmakologiczne ograniczanie ROS rozważa się jako potencjalną strategię hamowania NETozy w TRALI. N-acetylocysteina (ang. *N-Acetylcysteine, NAC*), będąca prekursorem glutationu, wykazuje właściwości antyoksydacyjne poprzez neutralizację wolnych rodników i wzmacnianie obrony przed stresem oksydacyjnym. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że NAC zmniejsza produkcję ROS w neutrofilach, co prowadzi do istotnego ograniczenia formowania NETs oraz redukcji uszkodzeń śródbłonka (Dekhuijzen, 2004). Podobnie apocynina hamuje powstawanie ROS poprzez blokowanie aktywacji NOX, wtórnie ograniczając NETozę. Jej potencjalna skuteczność w chorobach układu oddechowego wiąże się również z redukcją nadtlenoazotynu odpowiedzialnego za uszkodzenia nabłonka i nasilenie zapalenia (Kim et al., 2012).

4.5. Leki immunomodulujące

Wśród leków immunomodulujących szczególne zainteresowanie budzą związki wpływające na migrację i aktywację neutrofili, a także leki o szerokim działaniu przeciwzapalnym. Receptor chemokinowy (CXCR2) jest wyrażany głównie w neutrofilach i aktywowany przez

swoje ligandy, głównie chemokiny CXCL1 i CXCL2, które są syntetyzowane w wyniku stanu zapalnego (Korbecki et al., 2022). Ze względu na kluczową rolę CXCR2 w neutrofilach i stanach zapalnych, opracowuje się obecnie kilka rodzajów antagonistów CXCR2. W badaniach przedklinicznych wykazano, że zahamowanie sygnalizacji za pośrednictwem receptora CXCR2 prowadzi do zmniejszenia napływu neutrofili do mikrokrążenia płucnego, redukcji lokalnego stanu zapalnego oraz ograniczenia uszkodzenia bariery pęcherzykowo-naczyniowej (Hussain et al., 2025). Pośrednio mechanizm ten może również zmniejszać intensywność NETozy, ograniczając pulę aktywowanych neutrofili zdolnych do tworzenia NETs w miejscu uszkodzenia.

Kortykosteroidy, ze względu na swoje szerokie działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, od dawna są rozważane jako potencjalne narzędzie prewencji lub leczenia TRALI. Leki te hamują aktywność cytokin i chemokin oraz wpływają na funkcję komórek efektorowych układu odpornościowego, w tym neutrofili. Jednak badania kliniczne oceniające ich skuteczność w zapobieganiu TRALI dały sprzeczne wyniki i nie zaleca się ich rutynowego stosowania (Kuriri, 2025).

5. Podsumownie

TRALI pozostaje jednym z najpoważniejszych powikłań poprzetoczeniowych, obarczonym wysoką śmiertelnością i ograniczonymi możliwościami leczenia przyczynowego. NETs są istotnym, ale nie wyłącznym elementem patogenezy TRALI, szczególnie w modelach eksperymentalnych, aktywnie uczestnicząc w uszkodzeniu śródbłonka płucnego, nasileniu stanu zapalnego oraz zaburzeniach mikrokrążenia. Przegląd dostępnych strategii farmakologicznego modulowania NETozy wskazuje, że ingerencja w ten proces stanowi obiecujący kierunek profilaktyki i potencjalnej terapii TRALI. Inhibitory PAD4, DNaza I, inhibitory NE, modulatory ROS oraz leki immunomodulujące wykazują korzystne efekty w modelach przedklinicznych, prowadząc do ograniczenia tworzenia NETs,

zmniejszenia uszkodzeń śródbłonka i poprawy funkcji płuc. Spośród tych strategii szczególnie obiecująca wydaje się degradacja NETs za pomocą DNazy I, ze względu na dostępność leku o ugruntowanym profilu bezpieczeństwa klinicznego. Jednocześnie należy podkreślić istotne ograniczenia omawianych interwencji. Większość danych pochodzi z badań przedklinicznych, a skuteczność wielu strategii nie została dotychczas potwierdzona w badaniach klinicznych. Ponadto nieselektywne hamowanie funkcji neutrofili, ROS lub mediatorów zapalnych może wiązać się z ryzykiem osłabienia odpowiedzi przeciwdrobnoustrojowej, co szczególnie istotne jest u pacjentów w stanie krytycznym. Złożoność patofizjologii TRALI oraz zróżnicowanie populacji pacjentów sugerują, że skuteczna profilaktyka może wymagać podejścia spersonalizowanego, uwzględniającego przebieg choroby, moment interwencji oraz terapię skojarzoną.

Podsumowując, NETоza stanowi centralny mechanizm patogenny w TRALI i atrakcyjny cel interwencji farmakologicznych. Dalsze badania przedkliniczne i kliniczne są niezbędne do określenia optymalnych strategii modulowania NETozy, identyfikacji pacjentów, którzy mogliby odnieść największe korzyści z takiego podejścia, oraz bezpiecznego wdrożenia tych metod do praktyki klinicznej.

Bibliografia:

Adrover, J. M., Carrau, L., Daßler-Plenker, J., Bram, Y., Chandar, V., Houghton, S., Redmond, D., Merrill, J. R., Shevik, M., tenOever, B. R., Lyons, S. K., Schwartz, R. E., & Egeblad, M. (2022). Disulfiram inhibits neutrophil extracellular trap formation and protects rodents from acute lung injury and SARS-CoV-2 infection. JCI Insight, 7(5), e157342. https://doi.org/10.1172/jci.insight.157342

Aikawa, N., Ishizaka, A., Hirasawa, H., Shimazaki, S., Yamamoto, Y., Sugimoto, H., Shinozaki, M., Taenaka, N., Endo, S., Ikeda, T., & Kawasaki, Y. (2011). Reevaluation of the efficacy and safety of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, for the treatment of acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome; a phase IV study. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 24(5), 549–554. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.03.001

Akong-Moore, K., Chow, O. A., Von Köckritz-Blickwede, M., & Nizet, V. (2012). Influences of Chloride and Hypochlorite on Neutrophil Extracellular Trap Formation. PLoS ONE, 7(8), e42984. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042984

Amulic, B., Knackstedt, S. L., Abu Abed, U., Deigendesch, N., Harbort, C. J., Caffrey, B. E., Brinkmann, V., Heppner, F. L., Hinds, P. W., & Zychlinsky, A. (2017). Cell-Cycle Proteins Control Production of Neutrophil Extracellular Traps. Developmental Cell, 43(4), 449-462.e5. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.10.013

Branzk, N., & Papayannopoulos, V. (2013). Molecular mechanisms regulating NETosis in infection and disease. Seminars in Immunopathology, 35(4), 513–530. https://doi.org/10.1007/s00281-013-0384-6

Caudrillier, A., Kessenbrock, K., Gilliss, B. M., Nguyen, J. X., Marques, M. B., Monestier, M., Toy, P., Werb, Z., & Looney, M. R. (2012). Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. Journal of Clinical Investigation, 122(7), 2661–2671. https://doi.org/10.1172/JCI61303

Dekhuijzen, P. N. R. (2004). Antioxidant properties of N -acetylcysteine: Their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal, 23(4), 629–636. https://doi.org/10.1183/09031936.04.00016804

Delgado-Rizo, V., Martínez-Guzmán, M. A., Iñiguez-Gutierrez, L., García-Orozco, A., Alvarado-Navarro, A., & Fafutis-Morris, M. (2017). Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. Frontiers in Immunology, 8, 81. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00081

Herre, M., Cedervall, J., Mackman, N., & Olsson, A.-K. (2023). Neutrophil extracellular traps in the pathology of cancer and other inflammatory diseases. Physiological Reviews, 103(1), 277–312. https://doi.org/10.1152/physrev.00062.2021

Hussain, M. S., Goyal, A., Goyal, K., S., R. J., Nellore, J., Shahwan, M., Rekha, A., Ali, H., Dhanasekaran, M., MacLoughlin, R., Dua, K., & Gupta, G. (2025). Targeting CXCR2 signaling in inflammatory lung diseases: Neutrophil-driven inflammation and emerging therapies. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 398(8), 9583–9607. https://doi.org/10.1007/s00210-025-03970-x

Kenny, E. F., Herzig, A., Krüger, R., Muth, A., Mondal, S., Thompson, P. R., Brinkmann, V., Bernuth, H. V., & Zychlinsky, A. (2017). Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. eLife, 6, e24437. https://doi.org/10.7554/eLife.24437

Kim, S. Y., Moon, K., Jo, H., Jeong, S., Seon, S., Jung, E., Cho, Y. S., Chun, E., & Lee, K. (2012). Anti-inflammatory effects of apocynin, an inhibitor of NADPH oxidase, in airway inflammation. Immunology & Cell Biology, 90(4), 441–448. https://doi.org/10.1038/icb.2011.60

Korbecki, J., Kupnicka, P., Chlubek, M., Gorący, J., Gutowska, I., & Baranowska-Bosiacka, I. (2022). CXCR2 Receptor: Regulation of Expression, Signal Transduction, and Involvement in Cancer. International Journal of Molecular Sciences, 23(4), 2168. https://doi.org/10.3390/ijms23042168

Kuriri, F. A. (2025). Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current understanding, challenges, and future directions. Saudi Medical Journal, 46(8), 865–877. https://doi.org/10.15537/smj.2025.46.8.20250233

Le, A., Wu, Y., Liu, W., Wu, C., Hu, P., Zou, J., & Kuang, L. (2021). MiR-144-induced KLF2 inhibition and NF-kappaB/CXCR1 activation promote neutrophil extracellular trap–induced transfusion-related acute lung injury. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 25(14), 6511–6523. https://doi.org/10.1111/jcmm.16650

Lewis, H. D., Liddle, J., Coote, J. E., Atkinson, S. J., Barker, M. D., Bax, B. D., Bicker, K. L., Bingham, R. P., Campbell, M., Chen, Y. H., Chung, C., Craggs, P. D., Davis, R. P., Eberhard, D., Joberty, G., Lind, K. E., Locke, K., Maller, C., Martinod, K., … Wilson, D. M. (2015). Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation. Nature Chemical Biology, 11(3), 189–191. https://doi.org/10.1038/nchembio.1735

Liu, Y., Wang, R., Song, C., Ding, S., Zuo, Y., Yi, K., Li, N., Wang, B., & Geng, Q. (2023). Crosstalk between neutrophil extracellular traps and immune regulation: Insights into pathobiology and therapeutic implications of transfusion-related acute lung injury. Frontiers in Immunology, 14, 1324021. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1324021

McIlroy, D. J., Jarnicki, A. G., Au, G. G., Lott, N., Smith, D. W., Hansbro, P. M., & Balogh, Z. J. (2014). Mitochondrial DNA neutrophil extracellular traps are formed after trauma and subsequent surgery. Journal of Critical Care, 29(6), 1133.e1-1133.e5. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.07.013

Papayannopoulos, V. (2018). Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. Nature Reviews Immunology, 18(2), 134–147. https://doi.org/10.1038/nri.2017.105

Papayannopoulos, V., Metzler, K. D., Hakkim, A., & Zychlinsky, A. (2010). Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. Journal of Cell Biology, 191(3), 677–691. https://doi.org/10.1083/jcb.201006052

Roubinian, N. (2018). TACO and TRALI: Biology, risk factors, and prevention strategies. Hematology, 2018(1), 585–594. https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.585

Silliman, C. C. (2006). The two-event model of transfusion-related acute lung injury: Critical Care Medicine, 34(Suppl), S124–S131. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000214292.62276.8E

Surolia, R., Li, F. J., Wang, Z., Kashyap, M., Srivastava, R. K., Traylor, A. M., Singh, P., Dsouza, K. G., Kim, H., Pittet, J.-F., Zmijewski, J. W., Agarwal, A., Athar, M., Ahmad, A., & Antony, V. B. (2021). NETosis in the pathogenesis of acute lung injury following cutaneous chemical burns. JCI Insight, 6(10), e147564. https://doi.org/10.1172/jci.insight.147564

Thomas, G. M., Carbo, C., Curtis, B. R., Martinod, K., Mazo, I. B., Schatzberg, D., Cifuni, S. M., Fuchs, T. A., Von Andrian, U. H., Hartwig, J. H., Aster, R. H., & Wagner, D. D. (2012). Extracellular DNA traps are associated with the pathogenesis of TRALI in humans and mice. Blood, 119(26), 6335–6343. https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-405183

Vlaar, A. P. J., Toy, P., Fung, M., Looney, M. R., Juffermans, N. P., Bux, J., Bolton-Maggs, P., Peters, A. L., Silliman, C. C., Kor, D. J., & Kleinman, S. (2019). A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. Transfusion, 59(7), 2465–2476. https://doi.org/10.1111/trf.15311

Zheng, W.-H., Hu, Y.-G., Yu, D.-X., & Huang, H.-B. (2025). Sivelestat for septic patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis of a deadly duo. Frontiers in Medicine, 12, 1679717. https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1679717

VII Pentaksyna 3 jako potencjalny biomarker diagnostyczny aktywności zapalnej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego — przegląd aktualnych doniesień

Julia Jaruszowiec [1], Agnieszka Duszyc [1]

1.Wstęp

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. ulcerative colitis, UC) jest jednym z dwóch podtypów nieswoistych chorób zapalnych jelit. W odróżnieniu od choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease*, CD), proces zapalny w przebiegu UC ogranicza się do błony śluzowej jelita grubego i nie obejmuje warstwy mięśniowej ani błony surowiczej ściany jelita (Kałużna et al., 2023). Choroba charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem, z naprzemiennymi okresami remisji i zaostrzeń o zróżnicowanym nasileniu. Zaostrzenia mogą być indukowane m.in. przez infekcje, stosowanie antybiotyków lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zmiany diety oraz stres, jednak u części pacjentów czynniki wyzwalające nawroty pozostają nieznane. Choroba najczęściej dotyczy osób młodych, niezależnie od płci. Do typowych objawów choroby należą krwista biegunka, nagłe parcie na stolec, bóle brzucha oraz objawy ogólne, takie jak gorączka, przewlekłe zmęczenie i utrata masy ciała (Feuerstein et al., 2019; Nakov, 2019).

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie nowymi biomarkerami zapalnymi, które mogłyby w sposób bardziej precyzyjny

1 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

odzwierciedlać lokalną aktywność procesu zapalnego w obrębie błony śluzowej jelita grubego. Jednym z takich markerów jest pentaksyna 3 (ang. *Pentraxin 3*, PTX3) — białko ostrej fazy należące do rodziny długich pentaksyn, odgrywające istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej wrodzonej. W przeciwieństwie do klasycznych markerów stanu zapalnego, syntetyzowanych głównie w wątrobie, PTX3 jest wytwarzana lokalnie w ogniskach zapalnych przez komórki układu odpornościowego oraz komórki śródbłonka, co może czynić ją bardziej precyzyjnym wskaźnikiem aktywności procesu zapalnego (Wu et al., 2020). Dostępne doniesienia wskazują na potencjalny związek stężenia pentaksyny 3 z aktywnością wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, nasileniem zmian endoskopowych oraz przebiegiem klinicznym choroby (Kałużna et al., 2023).

Celem niniejszego artykułu poglądowego jest przegląd i ocena aktualnych doniesień dotyczących roli pentaksyny 3 jako potencjalnego biomarkera diagnostycznego w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, ze szczególnym uwzględnieniem jej przydatności klinicznej.

2. Pentaksyna 3 – charakterystyka biologiczna

Pentaksyna 3 (ang. *Pentraxin 3*, PTX3) jest białkiem należącym do rodziny długich pentaksyn, zidentyfikowanym na początku lat 90. XX wieku i kodowanym przez gen zlokalizowany na chromosomie 3. Jest multimeryczną glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 40 kDa. W przeciwieństwie do klasycznych pentaksyn, takich jak białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*, CRP) i amyloid P surowicy (ang. *Serum Amyloid P component*, SAP), syntetyzowanych głównie w wątrobie, PTX3 jest wytwarzana miejscowo przez liczne typy komórek w odpowiedzi na cytokiny prozapalne, agonistów receptorów Toll-podobnych oraz czynniki pochodzenia drobnoustrojowego. Istotnym źródłem PTX3 są także neutrofile, które magazynują to białko w ziarnistościach i szybko uwalniają je po aktywacji, m.in. w obrębie pozakomórkowych pułapek neutrofilowych (ang. *Neutrophil extracellular traps*, NETS), zapewniając wczesną i skuteczną odpowiedź przeciwdrobnoustrojową przed uruchomieniem syntezy de novo przez

inne komórki (Doni et al., 2016; Gil et al., 2017; Savchenko et al., 2011).

Synteza PTX3 jest regulowana zarówno przez czynniki stymulujące (IL-1β, IL-17, TNF-α, IL-10, LPS), jak i hamujące (IFN-γ, IL-4, deksametazon, witamina D_3, PGE_2). Cytokiny prozapalne oraz agoniści receptorów Toll-podobnych indukują ekspresję PTX3, natomiast IFN-γ i inne inhibitory ograniczają jej wytwarzanie, m.in. poprzez zmniejszenie aktywności transkrypcyjnej oraz stabilności mRNA. PTX3, jako białko ostrej fazy, uczestniczy w różnych etapach odpowiedzi zapalnej. Jej stężenie we krwi gwałtownie wzrasta w przebiegu infekcji, posocznicy oraz uszkodzeń tkanek — z fizjologicznego poziomu <2 ng/ml do 200–800 ng/ml w ciągu 6–8 godzin. Białko to jest obecne nie tylko w osoczu i surowicy, lecz także w innych płynach ustrojowych, takich jak mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn owodniowy czy płyn stawowy (Huang et al., 2016; Liu et al., 2014; Wu et al., 2020).

PTX3 uczestniczy w regulacji odpowiedzi zapalnej, kontrolując rekrutację leukocytów do ognisk zapalenia poprzez wiązanie się z P-selektyną obecną na komórkach śródbłonka i trombocytach, co prowadzi do hamowania rolowania leukocytów. Badania wykazały, że zarówno endogenna, jak i egzogenna PTX3 działa jako mediator ujemnego sprzężenia zwrotnego, ograniczając nadmierną rekrutację neutrofili w miejscowych i układowych stanach zapalnych, takich jak zapalenie opłucnej, uszkodzenie płuc i nerek, sepsa czy zespół ostrej niewydolności oddechowej. W ten sposób PTX3 pełni funkcję kluczowego regulatora wczesnej odpowiedzi zapalnej, chroniąc tkanki przed nadmiernym uszkodzeniem (Bottazzi et al., 2016; Deban et al., 2010; Garlanda et al., 2018).

3. Patogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego a biomarkery zapalne

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przewlekłą chorobą zapalną jelit o podłożu immunologicznym, której rozwój wynika ze złożonej interakcji czynników genetycznych, immunologicznych oraz

środowiskowych. Kluczowym elementem patogenezy UC jest utrata tolerancji immunologicznej wobec antygenów mikrobioty jelitowej, prowadząca do nadmiernej odpowiedzi zapalnej w obrębie błony śluzowej jelita grubego. W przebiegu choroby dochodzi do aktywacji zarówno mechanizmów odporności wrodzonej, jak i adaptacyjnej: komórki dendrytyczne prezentują antygeny i aktywują limfocyty T, makrofagi przyjmują prozapalny fenotyp M1, natomiast neutrofile uwalniają metaloproteinazy, reaktywne formy tlenu (ROS) oraz cytokiny prozapalne, nasilając uszkodzenie nabłonka jelitowego. Istotną rolę w patogenezie odgrywają również podtypy limfocytów T (Th2, Th17, Th22, Th9) oraz wrodzone komórki limfoidalne, a także zaburzenie równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi. W efekcie dochodzi do nadmiernej ekspresji cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23, IFN-γ), osłabionej odpowiedzi przeciwzapalnej (IL-10, IL-4) oraz uszkodzenia i zwiększonej przepuszczalności nabłonka jelitowego (Du & Ha, 2020; Kmieć et al., 2017; Nascimento et al., 2020).

Rozpoznanie UC wymaga kompleksowej oceny objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych, endoskopowych, histologicznych i obrazowych, ponieważ nie istnieje pojedynczy „złoty standard" diagnostyczny. Na etapie wstępnym konieczne jest wykluczenie przyczyn zakaźnych biegunki, zwłaszcza *Clostridioides difficile* oraz reaktywacji cytomegalowirusa. Diagnostyka różnicowa obejmuje m.in. chorobę Leśniowskiego-Crohna, mikroskopowe i inne rzadsze zapalenia jelita grubego.

Badania laboratoryjne służą głównie ocenie aktywności zapalenia i monitorowaniu leczenia. CRP i odczyn Biernackiego (OB) są użytecznymi, lecz nieswoistymi markerami zapalenia, przy czym wzrost stężenia CRP w UC jest zwykle słabsze niż w CD. Przewlekły stan zapalny prowadzi do zmian morfologii krwi, w tym wzrostu liczby leukocytów i płytek krwi oraz obniżenia średnia objętość płytki krwi (ang. Mean Platelet Volume, MPV), które może odzwierciedlać aktywność choroby. Obniżeniu ulegają także albumina i orozomukoid.

Do kluczowych nieinwazyjnych biomarkerów jelitowych należą

kalprotektyna, laktoferyna i lipokalina-2 (ang. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL). Kalprotektyna jest szczególnie przydatna w diagnostyce, ocenie aktywności i remisji choroby. NGAL, podobnie jak metaloproteinaza macierzy, czynniki aktywacji komórek B oraz alfa-2-glikoproteina bogata w leucynę, koreluje z aktywnością kliniczną i endoskopową UC i stanowi obiecujący marker monitorowania przebiegu choroby. W diagnostyce pomocniczej wykorzystuje się także markery serologiczne – cytoplazmatyczne przeciwciała przeciwko neutrofilom (ang. *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) i przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ang. *Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies*, ASCA) — przydatne głównie w różnicowaniu postaci nieswoistych zapaleń jelit (Cioffi, 2015; Farkas et al., 2015; Shinzaki et al., 2017).

Kluczową rolę w rozpoznaniu i ocenie stadium choroby odgrywa endoskopia. Kolonoskopia pozwala określić rozległość i aktywność zmian, co ma znaczenie prognostyczne i terapeutyczne. W przypadku przeciwwskazań do jej wykonania stosuje się badania obrazowe. Endoskopowo UC charakteryzuje się ciągłym stanem zapalnym szerzącym się od odbytnicy, a aktywność choroby ocenia się przy użyciu skal takich jak Mayo lub UCEIS (Travis et al., 2012).

4. Pentaksyna 3 jako biomarker diagnostyczny w UC

4.1. Stężenie PTX3 w surowicy i/lub kale pacjentów z UC

W kontekście UC, PTX3 produkowana jest przede wszystkim przez komórki śródbłonka, makrofagi i neutrofile obecne w błonie śluzowej jelita. Badania kliniczne wykazały, że stężenie PTX3 w surowicy pacjentów z aktywnym UC jest istotnie podwyższone w porównaniu do osób zdrowych i pacjentów w remisji choroby (Kałużna et al., 2023). Oznaczanie PTX3 w kale potwierdziło jej lokalną akumulację w obrębie jelita objętego stanem zapalnym. W badaniach wykazano również istotny wzrost stężenia PTX3 w surowicy u pacjentów z umiarkowaną i ciężką aktywnością choroby w porównaniu z chorymi w remisji oraz z grupą osób zdrowych, co sugeruje potencjał diagnostyczny PTX3 jako

markera stanu zapalenego jelit (El-Raouf, 2017) .

4.2. Korelacje PTX3 z aktywnością kliniczną i endoskopową

Analiza korelacji między stężeniem PTX3 a aktywnością endoskopową wykazała istotny związek: wyższe poziomy PTX3 korelowały z nasileniem zmian zapalnych obserwowanych w badaniu endoskopowym. Wyższe wartości PTX3 towarzyszyły bardziej zaawansowanym zmianom w obrębie błony śluzowej jelita grubego, co potwierdza jego związek z lokalnym procesem zapalnym. Obserwacje te są zgodne z koncepcją, że PTX3, w przeciwieństwie do klasycznych markerów zapalnych, takich jak CRP, może lepiej odzwierciedlać miejscową aktywność stanu zapalnego w jelicie. Stężenia PTX3 w surowicy korelowały z wynikami skali Mayo, przy czym wartości PTX3 wzrastały proporcjonalnie do ciężkości choroby (Kałużna et al., 2023; Kato et al., 2008).

4.3. Porównanie przydatności diagnostycznej PTX3 z CRP, kalprotektyną i innymi markerami

Porównanie PTX3 z innymi klasycznymi markerami zapalenia, takimi jak CRP, kalprotektyna czy NGAL, wskazuje na jej istotne zalety. CRP, jako marker ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, nie zawsze odzwierciedla lokalny stan zapalny w jelicie, szczególnie w łagodnych postaciach choroby. W przeciwieństwie do tego, PTX3 uwalniana lokalnie w obrębie błony śluzowej jelita wydaje się lepiej korelować z aktywnością choroby w UC. Co więcej PTX3 cechuje się szybszym metabolizmem niż CRP. U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego maksymalne stężenie PTX3 w osoczu obserwowano w ciągu pierwszych 12 godzin, podczas gdy szczytowe wartości CRP osiągane były dopiero po około 50 godzinach. Ponadto stężenie PTX3 powracało do wartości referencyjnych w ciągu 120 godzin od wystąpienia objawów, podczas gdy poziom CRP pozostawał podwyższony także po upływie tego czasu (Peri et al., 2000; Savchenko et al., 2011).

W badaniach porównawczych PTX3 charakteryzowała się wysoką czułością i swoistością w wykrywaniu aktywnej choroby. W pojedynczych badaniach obserwacyjnych wykazywała porównywalne korelacje, jednak obecnie brak podstaw do traktowania PTX3 jako alternatywy dla kalprotektyny. Stężenia PTX3 skutecznie różnicowały pacjentów z aktywnym UC od chorych pozostających w remisji, co wskazuje na potencjalną przydatność tego markera w monitorowaniu skuteczności terapii oraz w przewidywaniu zaostrzeń choroby (El-Raouf, 2017).

5. Pentaksyna 3 w monitorowaniu aktywności UC i odpowiedzi na leczenie

5.1. Zmiany stężeń PTX3 w trakcie terapii

Dostępne dane wskazują, że stężenie PTX3 ulega istotnym zmianom w trakcie leczenia farmakologicznego UC. W odpowiedzi na skuteczną terapię obserwuje się stopniowy spadek poziomu PTX3, co odzwierciedla wygaszanie lokalnego procesu zapalnego w obrębie błony śluzowej jelita grubego. Terapia biologiczna, w szczególności leczenie ukierunkowane na kluczowe cytokiny prozapalne, skutkuje istotnym obniżeniem stężeń PTX3 u pacjentów wykazujących odpowiedź terapeutyczną. Obniżenie stężenia PTX3 może stanowić wskaźnik skutecznego hamowania kaskady zapalnej, co sugeruje jej potencjalną przydatność jako biomarkera w monitorowaniu skuteczności leczenia oraz we wczesnej identyfikacji pacjentów z pierwotną lub wtórną utratą odpowiedzi na terapię (Kałużna et al., 2023).

5.2. Potencjalne zastosowanie w ocenie remisji i zaostrzeń

Jednym z istotnych wyzwań w terapii UC pozostaje rzetelna ocena remisji choroby oraz wczesne wykrywanie zaostrzeń. Dotychczasowe badania wykazały, że stężenia PTX3 różnią się istotnie pomiędzy pacjentami z aktywną postacią choroby a osobami pozostającymi w remisji zarówno klinicznej, jak i endoskopowej, co wskazuje na

potencjalną wartość biomarkera w monitorowaniu aktywności UC. U pacjentów w fazie aktywnej UC stwierdza się istotnie podwyższone stężenia PTX3, które wykazują korelację zarówno z nasileniem objawów klinicznych, jak i z ciężkością zmian zapalnych ocenianych endoskopowo. W okresie remisji obserwuje się wyraźny spadek poziomu PTX3, często do wartości mieszczących się w granicach normy. Uzyskane wyniki podkreślają potencjał PTX3 jako biomarkera umożliwiającego różnicowanie stanu aktywności choroby od remisji (Kato et al., 2008).

6. Wnioski

Pentaksyna 3 stanowi obiecujący biomarker zapalny w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, ze względu na jej miejscową syntezę w ogniskach zapalnych oraz szybką odpowiedź na bodźce prozapalne. Właściwości te sprawiają, że PTX3 może dokładniej niż klasyczne markery ostrej fazy odzwierciedlać lokalną aktywność zapalną w obrębie błony śluzowej jelita grubego.

Analiza dostępnych danych wskazuje na istotnie podwyższone stężenia PTX3 w surowicy i kale pacjentów z aktywnym UC oraz na jej korelację z kliniczną i endoskopową aktywnością choroby. W porównaniu z tradycyjnymi markerami ostrej fazy, takimi jak CRP, PTX3 wydaje się trafniej odzwierciedlać miejscowy proces zapalny w błonie śluzowej jelita grubego, a także charakteryzuje się korzystniejszą dynamiką zmian stężenia w przebiegu choroby.

Obserwowany spadek stężenia PTX3 w odpowiedzi na skuteczne leczenie sugeruje jej potencjalną przydatność w monitorowaniu aktywności choroby oraz ocenie odpowiedzi na terapię. Pomimo obiecujących wyników, rola PTX3 w rutynowej diagnostyce UC nie została dotychczas jednoznacznie określona. Należy również uwzględnić jej ograniczenia, takie jak podatność stężeń PTX3 na wpływ chorób współistniejących, wieku pacjentów oraz innych stanów zapalnych. Dodatkowo, zróżnicowanie dostępnych badań oraz różnice w stosowanych metodach oznaczania utrudniają bezpośrednie porównywanie wyników. Konieczne są dalsze badania prospektywne

celu standaryzacji metod pomiaru, ustalenia wartości referencyjnych oraz potwierdzenia przydatności PTX3 jako biomarkera diagnostycznego i prognostycznego w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Bibliografia

Bottazzi, B., Inforzato, A., Messa, M., Barbagallo, M., Magrini, E., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2016). The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling. Journal of Hepatology, 64(6), 1416–1427. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.029

Cioffi, M. (2015). Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology, 6(1), 13. https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i1.13

Deban, L., Russo, R. C., Sironi, M., Moalli, F., Scanziani, M., Zambelli, V., Cuccovillo, I., Bastone, A., Gobbi, M., Valentino, S., Doni, A., Garlanda, C., Danese, S., Salvatori, G., Sassano, M., Evangelista, V., Rossi, B., Zenaro, E., Constantin, G., … Mantovani, A. (2010). Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. Nature Immunology, 11(4), 328–334. https://doi.org/10.1038/ni.1854

Doni, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2016). Innate immunity, hemostasis and matrix remodeling: PTX3 as a link. Seminars in Immunology, 28(6), 570–577. https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.012

Du, L., & Ha, C. (2020). Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. Gastroenterology Clinics of North America, 49(4), 643–654. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005

El-Raouf, T. (2017). Long Pentraxin PTX 3 and Faecal Calprotectin as a Non Invasive Biomarkers for Ulcerative Colitis. Archives of Clinical Gastroenterology, 011–016. https://doi.org/10.17352/2455-2283.000030

Farkas, K., Sarodi, Z., Balint, A., Foldesi, I., Tiszlavicz, L., Sz cs, M., Nyari, T., Tajti, J., Nagy, F., Szepes, Z., Bor, R., Annahazi, A., Roka, R., & Molnar, T. (2015). The Diagnostic Value of a New Fecal Marker, Matrix Metalloprotease-9, in Different Types of Inflammatory Bowel Diseases. Journal of Crohn's and Colitis, 9(3), 231–237. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv005

Feuerstein, J. D., Moss, A. C., & Farraye, F. A. (2019). Ulcerative Colitis. Mayo Clinic Proceedings, 94(7), 1357–1373. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.018

Garlanda, C., Bottazzi, B., Magrini, E., Inforzato, A., & Mantovani, A. (2018). PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer. Physiological Reviews, 98(2), 623–639. https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2017

Gil, M. E., Lisowska, A., Musiał, W. J., & Knapp, M. A. (2017). Pentraksyna 3 jako niezależny marker rozwoju choroby wieńcowej, stopnia jej zaawansowania oraz rokowania. Folia Cardiologica, 12(1), 55–60. https://doi.org/10.5603/FC.a2016.0071

Huang, X., Zhang, L., Duan, Y., Wang, Y., & Wang, J. (2016). Association of Pentraxin 3 with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Archives of Medical Research, 47(3), 223–231. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.05.006

Kałużna, A., Jura-Półtorak, A., Derkacz, A., Jaruszowiec, J., Olczyk, K., & Komosinska-Vassev, K. (2023). Circulating Profiles of Serum Proguanylin, S100A12 Protein and Pentraxin 3 as Diagnostic Markers of Ulcerative Colitis. Journal of Clinical Medicine, 12(13), 4339. https://doi.org/10.3390/jcm12134339

Kato, S., Ochiai, M., Sakurada, T., Ohno, S., Miyamoto, K., Sagara, M., Ito, M., Takeuchi, K., Imaki, J., Itoh, K., & Yakabi, K. (2008). Increased Expression of Long Pentraxin PTX3 in Inflammatory Bowel Diseases. Digestive Diseases and Sciences, 53(7), 1910–1916. https://doi.org/10.1007/s10620-007-0075-z

Kmieć, Z., Cyman, M., & Ślebioda, T. J. (2017). Cells of the innate and adaptive immunity and their interactions in inflammatory bowel disease. Advances in Medical Sciences, 62(1), 1–16. https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.09.001

Liu, S., Qu, X., Liu, F., & Wang, C. (2014). Pentraxin 3 as a Prognostic Biomarker in Patients with Systemic Inflammation or Infection. Mediators of Inflammation, 2014, 1–9. https://doi.org/10.1155/2014/421429

Nakov, R. (2019). New markers in ulcerative colitis. Clinica Chimica Acta, 497, 141–146. https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.033

Nascimento, R. D. P. D., Machado, A. P. D. F., Galvez, J., Cazarin, C. B. B., & Maróstica Junior, M. R. (2020). Ulcerative colitis: Gut microbiota, immunopathogenesis and application of natural products in animal models. Life Sciences, 378, 118129. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118129

Peri, G., Introna, M., Corradi, D., Iacuitti, G., Signorini, S., Avanzini, F., Pizzetti, F., Maggioni, A. P., Moccetti, T., Metra, M., Cas, L. D., Ghezzi, P., Sipe, J. D., Re, G., Olivetti, G., Mantovani, A., & Latini, R. (2000). PTX3, A Prototypical Long Pentraxin, Is an Early Indicator of Acute Myocardial Infarction in Humans. Circulation, 102(6), 636–641. https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.6.636

Savchenko, A. S., Inoue, A., Ohashi, R., Jiang, S., Hasegawa, G., Tanaka, T., Hamakubo, T., Kodama, T., Aoyagi, Y., Ushiki, T., & Naito, M. (2011). Long pentraxin 3 (PTX3) expression and release by neutrophils in vitro and in ulcerative colitis. Pathology International, 61(5), 290–297. https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2011.02651.x

Shinzaki, S., Matsuoka, K., Iijima, H., Mizuno, S., Serada, S., Fujimoto, M., Arai, N., Koyama, N., Morii, E., Watanabe, M., Hibi, T., Kanai, T., Takehara, T., & Naka, T. (2017). Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis, 11(1), 84–91. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw132

Travis, S. P. L., Schnell, D., Krzeski, P., Abreu, M. T., Altman, D. G., Colombel, J.-F., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., Lémann, M., Lichtenstein, G. R., Marteau, P. R., Reinisch, W., Sands, B. E., Yacyshyn, B. R., Bernhardt, C. A., Mary, J.-Y., & Sandborn, W. J. (2012). Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut, 61(4), 535–542. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300486

Wu, Q., Cao, F., Tao, J., Li, X., Zheng, S. G., & Pan, H.-F. (2020). Pentraxin 3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews, 19(12), 102584. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102584

VII Pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych jako szczególna grupa immunoniekompetentna — wyzwania terapeutyczne

Julia Jaruszowiec*

1. Wstęp

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) stanowi jedną z kluczowych metod leczenia wielu chorób hematologicznych, w tym ostrych białaczek, zespołów mielodysplastycznych czy chłoniaków. Pacjenci po HSCT są zatem szczególną grupą chorych immunoniekompetentnych, u których równowaga między skutecznością leczenia a bezpieczeństwem immunologicznym stanowi centralne wyzwanie terapeutyczne (Fu et al., 2025).

Zarówno intensywne kondycjonowanie poprzedzające przeszczepienie, jak i późniejsza terapia immunosupresyjna sprawiają, że odbudowa układu odpornościowego jest procesem długotrwałym, złożonym i obarczonym wysokim ryzykiem powikłań. W konsekwencji pacjenci po transplantacji wykazują istotnie zwiększoną podatność na zakażenia oportunistyczne, reaktywację wirusów latentnych oraz ciężki, często powikłany przebieg powszechnych infekcji sezonowych. Ponadto obserwuje się u nich zwiększone ryzyko odległych powikłań, takich jak wtórne nowotwory, przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, a także zaburzenia metaboliczne i sercowo-naczyniowe

*Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

(Kean et al., 2024). Celem artykułu jest omówienie specyfiki pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych jako szczególnej grupy osób z upośledzoną odpornością oraz wskazanie najważniejszych wyzwań terapeutycznych w ich współczesnej opiece.

2. Charakterystyka immunoniekompetencji po HSCT – czynniki wpływające na jej stopień

Nasilenie immunoniekompetencji po HSCT jest zjawiskiem dynamicznym, warunkowanym częściowo skutecznym wszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych oraz ich zdolnością do odtworzenia funkcjonalnych populacji komórek układu odpornościowego. Proces ten, określany mianem rekonstytucji immunologicznej (ang. *immune reconstitution*, IR), stanowi kluczowy etap odbudowy kompetencji immunologicznej po transplantacji. Zależy zarówno od charakterystyki samej procedury transplantacyjnej, jak i od przebiegu okresu potransplantacyjnego. Do najważniejszych czynników należą: rodzaj przeszczepienia, zgodność HLA między dawcą a biorcą, intensywność kondycjonowania oraz występowanie i leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD) (Ma et al., 2025; Ogonek et al., 2016).

2.1. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

U pacjentów z GvHD leczonych immunosupresyjnie obserwuje się wydłużony stan limfopenii limfocytów T i B oraz hipogammaglobulinemię. Funkcje neutrofili i komórek NK są istotnie upośledzone, co zwiększa podatność na infekcje oportunistyczne. Nasilenie zaburzenia odporności koreluje z ciężkością GvHD i czasem trwania immunosupresji; bardziej zaawansowana choroba oraz długotrwałe leczenie powodują głębsze i przewlekłe upośledzenie odporności, utrzymujące się nawet przez kilka lat po przeszczepie (Murray et al., 2023).

2.2. Rodzaj przeszczepu

Rodzaj transplantacji znacząco warunkuje zarówno stopień, jak i czas utrzymywania się immunosupresji. W przypadku autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT), polegającego na podaniu pacjentowi wcześniej pobranych własnych komórek macierzystych, kluczowym czynnikiem warunkującym rozwój immunoniekompetencji jest intensywność zastosowanego schematu kondycjonowania, obejmującego chemioterapię, niekiedy z dodatkiem radioterapii. IR układu odpornościowego przebiega zazwyczaj szybciej niż po allogenicznym przeszczepieniu, a ryzyko długotrwałej i ciężkiej immunosupresji jest niższe, ponieważ nie dochodzi do reakcji alloreaktywnej i nie występuje konieczność przewlekłej terapii immunosupresyjnej.

W przypadku allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwi (allo-HSCT), gdy komórki pochodzą od innego dawcy, obserwuje się głębsze i dłużej utrzymujące się osłabienie odporności. Jest to spowodowane koniecznością stosowania leków immunosupresyjnych, które zapobiegają odrzutom przeszczepu, oraz ryzykiem wystąpienia GvHD. Odbudowa odporności może trwać wiele miesięcy, a w przypadku powikłań nawet kilka lat (Kenyon et al., 2023).

Immunosupresję po allo-HSCT stopniowo się zmniejsza, zazwyczaj rozpoczynając około 3–4 miesięcy po przeszczepieniu, a u pacjentów bez GVHD odstawia się ją najczęściej w ciągu 6–12 miesięcy. W przypadku wystąpienia powikłań może być jednak konieczne jej znacznie dłuższe stosowanie. Z kolei w transplantacjach narządowych immunosupresja ma charakter przewlekły i często jest prowadzona przez całe życie (Greinix et al., 2025).

2.3. Zgodność HLA dawca–biorca

Zgodność w zakresie antygenów zgodności tkankowej (ang. *human leukocyte antigens*, HLA) jest istotnym czynnikiem determinującym ryzyko powikłań immunologicznych. Wyższy stopień zgodności HLA między dawcą a biorcą zmniejsza prawdopodobieństwo reakcji alloreaktywnych, wystąpienia GvHD oraz odrzutu przeszczepu.

Niezgodność HLA powoduje wzmożoną aktywację limfocytów T dawcy wobec tkanek biorcy, co skutkuje nasileniem dysregulacji układu odpornościowego. W efekcie wymaga to bardziej intensywnej terapii immunosupresyjnej, która dodatkowo pogłębia immunoniekompetencję. U pacjentów po przeszczepieniach od dawców niespokrewnionych częściej obserwuje się opóźnioną IR oraz większą podatność na zakażenia oportunistyczne (Paczesny et al., 2010).

2.4. Intensywność kondycjonowania

Schemat kondycjonowania przed transplantacją bezpośrednio determinuje stopień uszkodzenia układu odpornościowego. Kondycjonowanie mieloablacyjne prowadzi do głębokiej i długotrwałej aplazji szpiku oraz znacznego zniszczenia komórek immunokompetentnych, skutkując ciężką neutropenią oraz niedoborem limfocytów T i B we wczesnym okresie potransplantacyjnym. Schematy o zmniejszonej intensywności wiążą się z mniejszym uszkodzeniem układu immunologicznego i sprzyjają szybszej IR, choć nadal obserwuje się przejściowe upośledzenie odporności komórkowej. Intensywność kondycjonowania wpływa również na integralność barier śluzówkowych, zwiększając ryzyko translokacji bakterii oraz zakażeń w okresie neutropenii (Kenyon et al., 2023).

3. Najważniejsze wyzwania terapeutyczne

3.1. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

GvHD jest jednym z najistotniejszych czynników pogłębiających immunoniekompetencję po allo-HSCT. W jej patogenezie kluczową rolę odgrywają alloreaktywne limfocyty T dawcy, które rozpoznają antygeny biorcy jako obce i inicjują reakcję zapalną. Ostra postać GvHD najczęściej obejmuje skórę, wątrobę oraz przewód pokarmowy. Natomiast przewlekła GvHD charakteryzuje się różnorodnymi objawami klinicznymi, które przypominają choroby

autoimmunologiczne lub inne zaburzenia układu odpornościowego. Jej symptomy mogą dotyczyć jednego narządu lub ograniczonego obszaru, ale mogą też być rozległe, znacząco wpływając na jakość życia pacjenta. Leczenie GvHD zależy od postaci choroby i nasilenia objawów. Obejmuje przede wszystkim:

- immunosupresję: glikokortykosteroidy, cyklosporyna, takrolimus, mykofenolan mofetylu,
- leczenie celowane: inhibitory JAK np. ruksolitynib,
- terapię objawową: ukierunkowaną na zajęte narządy, zwłaszcza skórę i przewód pokarmowy,
- leczenie wspomagające: rehabilitacja, profilaktyka infekcji, wsparcie psychologiczne,
- immunomodulację z wykorzystaniem fotoferezy pozaustrojowej (ECP), szczególnie w przypadkach opornych na leczenie sterydami,

Celem terapii jest przede wszystkim regulacja reakcji immunologicznej oraz zabezpieczenie pacjenta przed powikłaniami (Mankarious et al., 2020, Murray et al., 2023).

3.2. Nawrót choroby podstawowej

Nawrót choroby po HSCT jest główną przyczyną niepowodzenia leczenia, szczególnie w ostrych i przewlekłych białaczkach. Ryzyko wznowy zależy od cech klinicznych i molekularnych nowotworu, stadium choroby w chwili transplantacji, obecności niekorzystnych zmian cytogenetycznych i mutacji oraz zastosowanego schematu kondycjonowania. Największe ryzyko nawrotu po HSCT dotyczy chorych z aktywną chorobą w momencie transplantacji oraz z niekorzystnym profilem molekularnym, np. mutacją FLT3-ITD w ostrej białaczce szpikowej.

Wznowy klasyfikuje się jako wczesne (do 6–12 miesięcy po HSCT) i późne (po 12 miesiącach). Wczesna wznowa wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem. Mechanizmy nawrotu obejmują przetrwanie subklonów nowotworowych opornych na chemioterapię, zjawiska ucieczki immunologicznej (takie jak mutacje, obniżenie ekspresji lub całkowita utrata genomowa cząsteczek

antygenów zgodności tkankowej), a także niedostatecznie nasilony efekt immunologiczny przeszczepu, w tym osłabiony efekt przeszczep przeciwko białaczce (Biavasco et al., 2022; Horowitz et al., 2018).

3.3. Rola efektu przeszczep przeciwko białaczce

Efekt przeszczep przeciwko białaczce (ang. *graft versus leukemia*, GvL) stanowi jeden z najistotniejszych mechanizmów decydujących o skuteczności allo-HSCT. Zjawisko to polega na immunologicznym rozpoznaniu oraz eliminacji komórek nowotworowych biorcy przez limfocyty T pochodzące od dawcy. W powstawaniu efektu GvL uczestniczą również komórki NK, które reagują na antygeny powiązane z cząsteczkami MHC w tkankach biorcy, mogące ulegać nadekspresji w przebiegu białaczki (np. WT1, BCR-ABL). Zastosowana u biorcy immunosupresja dodatkowo sprzyja aktywności komórek pochodzących od dawcy. Efekt GvL jest najbardziej widoczny w przewlekłej białaczce szpikowej, podczas gdy w ostrych białaczkach jego skuteczność bywa ograniczona ze względu na szybkie tempo proliferacji komórek nowotworowych. Utrzymanie odpowiedniej równowagi między siłą efektu GvL a ryzykiem ciężkiej GvHD pozostaje jednym z głównych wyzwań współczesnej transplantologii (NíChonghaile, 2023).

3.4. Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej

Minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*, MRD) oznacza obecność komórek nowotworowych niewykrywalnych w badaniu morfologicznym, które mogą prowadzić do nawrotu choroby. Monitorowanie MRD po allo-HSCT stanowi istotne narzędzie wczesnego wykrywania wznowy. Może być przeprowadzane za pomocą badań:

- łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR)
- cytometrii przepływowej (ang. *flow cytometry*, FCM)
- sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS)

- Regularne monitorowanie MRD umożliwia:
- identyfikację pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu,
- wczesne wdrożenie infuzji limfocytów dawcy lub terapii celowanej,
- modyfikację immunosupresji w celu wzmocnienia efektu GvL (Kenyon et al., 2023).

3.5. Powikłania narządowe — uszkodzenia wątroby, płuc i nerek

Po HSCT mogą wystąpić liczne powikłania narządowe o istotnym znaczeniu klinicznym. W obrębie wątroby jednym z najpoważniejszych wczesnych powikłań jest zespół niedrożności zatokowej, rozwijający się w następstwie uszkodzenia śródbłonka naczyń wątrobowych podczas leczenia kondycjonującego. Często obserwuje się również polekowe uszkodzenia wątroby, związane z działaniem chemioterapii, leków przeciwgrzybiczych oraz immunosupresyjnych.

W późniejszym okresie mogą wystąpić przewlekłe uszkodzenia wątroby w przebiegu GvHD, a także reaktywacje wirusów hepatotropowych. Powikłania płucne obejmują we wczesnym okresie głównie zakażenia oraz nieinfekcyjne uszkodzenia, takie jak zespół ostrej niewydolności oddechowej czy rozlane krwawienie pęcherzykowe, obarczone wysoką śmiertelnością. W późniejszym okresie dominują powikłania immunologiczne, zwłaszcza zespół zarostowego zapalenia oskrzelików związane z przewlekłą GvHD (Wallhult et al., 2023). Powikłania nerkowe po HSCT mają złożoną etiologię.

Najczęściej obserwuje się ostre uszkodzenie nerek, wynikające z nefrotoksyczności leków, sepsy, zaburzeń hemodynamicznych oraz działania chemioterapii kondycjonującej. W dalszej obserwacji może rozwinąć się przewlekła choroba nerek, będąca następstwem przebytego ostrego uszkodzenia nerek, przewlekłej immunosupresji, radioterapii całego ciała lub przewlekłej GvHD. Rzadziej występują mikroangiopatia zakrzepowa, glomerulopatie oraz wirusowe uszkodzenie nerek. Wszystkie te powikłania istotnie pogarszają rokowanie pacjentów po HSCT (Winestone et al., 2018).



☞ Ilustracja 1. Podczas przeszczepu krwi kluczowe jest zachowanie odpowiedniej sterylności. McNeeley, Ch. (2002). Georgetown University Hospital, Washington, D.C.

3.6. Długoterminowe następstwa leczenia - wtórne nowotwory

Pacjenci po HSCT wykazują kilkukrotnie wyższe ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko to wzrasta wraz z czasem od transplantacji i wynosi około 2–6% po 10 latach od HSCT. Wtórne nowotwory stanowią istotną przyczynę

zachorowalności oraz śmiertelności w tej grupie pacjentów. Do najważniejszych czynników należą:

- stosowanie napromieniania całego ciała w kondycjonowaniu,
- wcześniejsze leczenie cytotoksyczne,
- choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi,
- długotrwała immunosupresja,

Ryzyko rozwoju raka niepłaskonabłonkowego jest istotnie zwiększone u młodszych pacjentów, szczególnie poniżej 30. roku życia, i może być nawet dziesięciokrotnie wyższe w porównaniu z osobami niepoddanymi napromienianiu. Ponadto, ekspozycja na promieniowanie wiąże się ze zwiększoną częstością innych nowotworów, w tym raka piersi, tarczycy, mózgu, ośrodkowego układu nerwowego, kości, tkanek miękkich oraz czerniaka (Kenyon et al., 2023; Tichelli et al., 2019).

3.7. Zakażenia oportunistyczne

Infekcje wirusowe są poważnym powikłaniem u pacjentów po HSCT, do najczęstszych patogenów należą cytomegalowirus (CMV), wirus Epsteina-Barr, wirus opryszczki pospolitej oraz wirusy hepatotropowe np. HBV. Pierwotna infekcja lub reaktywacja utajonych zakażeń tymi wirusami może prowadzić do ciężkich powikłań. Dlatego u pacjentów seropozytywnych w kierunku CMV stosuje się profilaktykę przeciwwirusową z użyciem letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia. W przypadku osób seropozytywnych w kierunku HBV zalecane jest profilaktyczne stosowanie entekawiru. Natomiast w profilaktyce zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej stosuje się acyklowir. Należy również uwzględnić znaczenie wirusów z rodziny poliomawirusów, które u pacjentów po HSCT mogą prowadzić do rozwoju ciężkich powikłań klinicznych.

W szczególności wirus BKV jest istotnym czynnikiem etiologicznym krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, natomiast wirus JCV wiąże się z ryzykiem rozwoju postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (Kenyon et al., 2023).

We wczesnym okresie po przeszczepie zakażenia bakteryjne występują u około 30% biorców. Najczęściej wywołują je drobnoustroje stanowiące element fizjologicznej flory skóry i przewodu pokarmowego (m.in. gronkowce koagulazo-ujemne, paciorkowce z grupy *viridans*, *Enterococcus,* pałeczki Gram-ujemne), a także *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae* i *Stenotrophomonas maltophilia*. Możliwe są również ciężkie zakażenia *Clostridioides difficile* i *Listeria monocytogenes*. U pacjentów po HSCT stosuje się profilaktykę zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe poprzez profilaktyczne podawanie penicyliny. Zakażenia grzybicze, w tym wywołane przez Aspergillus spp. i inne grzyby oportunistyczne, są istotnym powikłaniem po HSCT.

Pneumocystis jirovecii to powszechnie występujący grzyb, na który większość populacji wykazuje seropozytywność. U osób z obniżoną odpornością może wywoływać ciężkie zapalenie płuc (ang. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP). Dlatego wszystkim pacjentom poddawanym HSCT zaleca się stosowanie profilaktyki PJP przez okres od 6 do 12 miesięcy a w przypadku utrzymującej się immunosupresji — dłużej. W tym celu wykorzystuje się skojarzenie trimetoprimu z sulfametoksazolem (TMP-SMX), które zmniejsza częstość zakażeń do około 5%. Wcześniejsza kolonizacja *Candida* spp. zwiększa ryzyko zakażenia, ale rutynowa profilaktyka triazolami, zwłaszcza flukonazolem, znacząco ogranicza częstość i śmiertelność inwazyjnej kandydozy (Murray et al., 2023).

3.8. Sepsa

Jest to częste i groźne powikłanie, szczególnie we wczesnym okresie po HSCT, gdy obserwuje się głęboką neutropenię i upośledzenie odporności. Czynniki ryzyka obejmują immunosupresję, cewniki naczyniowe, choroby współistniejące oraz GVHD. Najczęstszymi patogenami są bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne oraz grzyby oportunistyczne. Wysoka śmiertelność sepsy wymaga wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia empirycznego, łącznie z antybiotykoterapią i terapią wspomagającą układ krążenia

i oddechowy (Huang et al., 2024).

3.9. Szczepienia

Biorcy HSCT wykazują zwiększoną podatność na patogeny, wobec których byli wcześniej zaszczepieni oraz podwyższone ryzyko zachorowania i śmiertelności z powodu grypy, odry oraz infekcji wywołanych przez Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae typu b i Bordetella pertussis. W związku z tym zarówno krajowe, jak i międzynarodowe wytyczne rekomendują traktowanie biorców HSCT jak osób nigdy wcześniej nieszczepionych oraz prowadzenie pełnej rewakcynacji zgodnie z obowiązującym w danym kraju harmonogramem szczepień (Miller et al., 2023).

4. Podsumowanie

Pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych stanowią niejednorodną grupę chorych z upośledzoną odpornością. Stopień i czas trwania deficytu immunologicznego zależą od wielu powiązanych czynników. Na tempo i przebieg rekonstytucji układu odpornościowego wpływają przede wszystkim typ transplantacji (autologiczna vs allogeniczna), zgodność HLA między dawcą a biorcą, intensywność zastosowanego kondycjonowania oraz wystąpienie i sposób leczenia GvHD.

W przypadku allo-HSCT immunosupresja ma zwykle charakter głębszy i bardziej długotrwały, co przekłada się na zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, reaktywacji wirusów latentnych oraz powikłań narządowych i metabolicznych. Jednym z kluczowych wyzwań terapeutycznych pozostaje utrzymanie równowagi między efektem GvL a ryzykiem rozwoju GvHD. Nadmierna immunosupresja zmniejsza skuteczność odpowiedzi przeciwnowotworowej i sprzyja nawrotom choroby podstawowej, natomiast jej niedostateczne natężenie zwiększa ryzyko ciężkich powikłań immunologicznych, np. GvHD. W tym kontekście rosnące znaczenie ma monitorowanie MRD, umożliwiające wczesną identyfikację pacjentów zagrożonych

wznową oraz wdrażanie strategii prewencyjnych, takich jak modyfikacja immunosupresji czy infuzja limfocytów dawcy. Istotnym elementem opieki nad biorcą HSCT jest także długofalowe monitorowanie powikłań narządowych oraz ryzyka wtórnych nowotworów, których częstość wzrasta wraz z czasem obserwacji. Szczególnego znaczenia nabiera profilaktyka i wczesne leczenie zakażeń, w tym sepsy, a także prowadzenie pełnej rewakcynacji zgodnie z aktualnymi wytycznymi, traktując pacjenta po HSCT jak osobę uprzednio nieszczepioną

Współczesna opieka nad pacjentem po HSCT wymaga zatem interdyscyplinarnego, zindywidualizowanego podejścia, uwzględniającego zarówno aspekty onkologiczne, immunologiczne, jak i internistyczne. Kluczowym celem pozostaje optymalizacja skuteczności przeciwnowotworowej przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka powikłań infekcyjnych i narządowych oraz poprawa jakości i długości życia tej szczególnie wrażliwej populacji chorych.

5. Bibliografia

Biavasco, F., Zeiser, R. (2022). FLT3-inhibitor therapy for prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. International Journal of Hematology, 116(3), 341–350. https://doi.org/10.1007/s12185-022-03352-6

Fu, W., Chen, J., Hu, X. (2025). Immune reconstitution following allogeneic hematopoietic cell transplantation and CAR-T therapy: Dynamics, determinants, and directions. Best Practice & Research Clinical Haematology, 38(2), 101634. https://doi.org/10.1016/j.beha.2025.101634

Greinix H.T., Matas A., Koh M.B.C., et al. (2025). Similarities and Differences Between Allogeneic Hematopoietic Cell and Organ Transplantation and What We Can Learn From Each Other to Guide Global Health Strategy. Clinical Transplantation, 39(10). https://doi.org/10.1111/ctr.70346

Horowitz, M., Schreiber, H., Elder, A., Heidenreich, O., et al. (2018). Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation, 53(11), 1379–1389. https://doi.org/10.1038/s41409-018-0171-z

Huang, Q. S., Han, T. X., Fu, H. X., Meng, H., et al. (2024). Prognostic Factors and Outcomes in Patients With Septic Shock After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplantation and Cellular Therapy, 30(3), 310.e1-310.e11. https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.12.013

Kean, L. S., Blazar, B. R. (2024). Major breakthroughs in hematopoietic stem cell transplantation and future challenges in clinical implementation. Journal of Clinical Investigation, 134(8), e179944. https://doi.org/10.1172/JCI179944

Kenyon, M., Babic, A. (2023). The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT. Springer Nature.

Ma, X., Xu, Z., Huang, X. (2025). Immune Reconstitution after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Different Non-T-Cell Depletion Protocols. MedComm, 6(6), e70206. https://doi.org/10.1002/mco2.70206

Miller, P., Patel, S., Skinner, R., Dignan, F., et al. (2023). Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). Journal of Infection, 86(1), 1–8. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.11.005

Mankarious M, Matthews NC, Snowden JA and Alfred A (2020) Extracorporeal Photopheresis (ECP) and the Potential of Novel Biomarkers in Optimizing Management of Acute and Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD). Front. Immunol.

11:81. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00081

Murray, J., Samarani, E., Renica, C., Agreiter, I., et al. (2023). BMT Settings, Infection and Infection Control. W M. Kenyon & A. Babic (Red.), The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses (s. 123–153). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_8

Murray, J., Stringer, J., Hutt, D. (2023). Graft-Versus-Host Disease (GvHD). W M. Kenyon & A. Babic (Red.), The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses (s. 241–267). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_12

NíChonghaile, M. (2023). Graft Versus Tumour Effect. W M. Kenyon & A. Babic (Red.), The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses (s. 269–274). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_13

Ogonek, J., Kralj Juric, M., Ghimire, S., Varanasi, P. R., et al. (2016). Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Frontiers in Immunology, 7. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00507

Paczesny, S., Hanauer, D., Sun, Y., Reddy, P. (2010). New perspectives on the biology of acute GVHD. Bone Marrow Transplantation, 45(1), 1–11. https://doi.org/10.1038/bmt.2009.328

Tichelli, A., Beohou, E., Labopin, M., Socié, G., et al. (2019). Evaluation of Second Solid Cancers After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in European Patients. JAMA Oncology, 5(2), 229. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4934

Wallhult, E., Kenyon, M., Quinn, B. (2023). Early and Acute Complications and the Principles of HSCT Nursing Care. W M. Kenyon & A. Babic (Red.), The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses (s. 185–216). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-23394-4_10

Winestone, L. E., Seif, A. E., Laskin, B. L. (2018). Renal Complications Associated with HSCT. W V. I. Brown (Red.), Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist (s. 327–332). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63146-2_22

VIII Znaczenie diagnostyczne i interpretacja wyników oznaczeń CRP, hs-CRP i prokalcytoniny

Aleksandra Gaworska *, Dorota Bajor**

1. Wstęp

Istnieje szereg badań laboratoryjnych z związanych z szeroko pojętym stanem zapalnym, którego przebieg może mieć różne nasilenie i stopień dynamiki. Stany zapalne o charakterze ostrym często rozwijają się w następstwie kontaktu organizmu z drobnoustrojami. Obecność przewlekłego procesu zapalnego towarzyszy chorobą o podłożu autoimmunologicznym, alergicznym, w niektórych schorzeniach nowotworowych czy też tzw. chorobach kardiometabolicznych (Kotas, 2015: 816-827).

Oznaczanie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy stanowi fundamentalny element diagnostyki laboratoryjnej, umożliwiający ilościową ocenę nasilenia procesu zapalnego oraz dynamiki przebiegu zakażeń u pacjentów. Jego oznaczanie od wielu lat jest powszechnie stosowane, metody analityczne są tanie i precyzyjne, a wynik uzyskiwany jest w krótkim czasie. Podwyższone stężenie tego białka w krwiobiegu jest wykładnikiem ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej organizmu, a także może stanowić wskaźnik sugerujący etiologię bakteryjną infekcji. Należy jednak pamiętać, że wysokie stężenia CRP częściej obserwuje się w zakażeniach bakteryjnych niż

*Polsko-Amerykańskie Kliniki Serca, Centrum Kardiologii i Kardiochirurgii w Bielsku-Białej, Grupa American Heart of Poland

**Laboratorium Lab-Med w Sośnicowicach

Smakosz, A. (red.). (2026). *Varia Pharmaceutica. Tom II*. Wydanie 2. Pharmacopola.

wirusowych. CRP, będące białkiem ostrej fazy, jest syntetyzowane w hepatocytach w odpowiedzi na stymulację przez cytokiny prozapalne tj interleukina-1 (IL-1) i czynnik martwicy nowotworów-a (TNF-a, *tumor necrosis factor a*), z dominującym udziałem interleukiny-6 (IL-6) (Gnacińska, 2023).

Wątroba nie jest jednak jedynym miejscem jego syntezy. Jak wykazano, także adipocyty w tkance tłuszczowej i makrofagi pochodzące ze zmian miażdżycowych wytwarzają CRP (Lewandowki, 2021: 195-203).

Markerem odmiennym od dostępnych markerów reakcji zapalnej jest prokalcytonina (PCT). Oznaczanie wysoce swoistego parametru jakim jest PCT ułatwia diagnostykę i monitorowanie powikłań septycznych przy wysokiej czułości i swoistości testu (17). Wzrost stężenia PCT powiązany z ciężkością procesu chorobowego jest korelatywny w stopniu zbliżonym do znanych markerów zapalenia, np. CRP lub niektórych cytokin (TNF, IL-1) (Wrodycki, 2003:211-219.).

Do oznaczenia prokalcytoniny we krwi wykorzystuje się testy ilościowe lub jakościowe (Carcamo, 2017:18).

W indukcji PCT cytokiny zaangażowane są pośrednio. Po podaniu IL-2 wzrasta stężenie IL-6 a następnie wzrastają stężenia PCT i TNF-a. Stężenia PCT i TNF-a wzrastają w surowicy również po podaniu endotoksyn bakteryjnych. Podobne zależności między stężeniem PCT a IL-6 i TNF-a stwierdzono w przypadkach ciężkiego wstrząsu septycznego (Wrodycki, 2003: 211-219).

Oznaczenie stężenia PCT pozwala odróżnić powikłanie bakteryjne lub grzybicze od zakażeń wirusowych lub np. wczesnego odrzucenia przeszczepu. U pacjentów z ostrą chorobą wirusową lub chorobą zapalną o nieinfekcyjnym podłożu stężenie PCT w surowicy pozostaje niskie (poniżej 0,5 ng/ml), co pozwala z dużym prawdopodobieństwem wcześnie wykluczyć poważne powikłania bakteryjne (Kuśnierz-Cabała, 2004: 61;9;).

Współcześnie obserwuje się wzrost znaczenia diagnostycznego wysokoczułego oznaczania CRP (hsCRP). Metoda ta stanowi istotne uzupełnienie klasycznego testu, umożliwiając detekcję stężeń białka C-reaktywnego w zakresie poniżej progu 10 mg/L. W ciągu ostatniej

dekady, liczne badania potwierdziły rolę hsCRP jako niezależnego czynnika ryzyka w patogenezie takich jednostek chorobowych jak zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, a przede wszystkim choroby sercowo-naczyniowe (ChSN) (Adamowicz, 2008: 27-33).

2. Prokalcytonina (PCT)

Prokalcytonina (PCT) jest białkiem, które fizjologicznie wytwarzane jest w komórkach C tarczycy jako cząstka prekursorowa kalcytoniny (Wrodycki, 2003: 211-219). Prokalcytonina jest proteiną składającą się ze 116 aminokwasów o ciężarze cząsteczkowym około 13 kDaltonów, z sekwencją aminokwasów identyczną z prohormonem kalcytoniny (Assicot 1993: 515-518). Prawie w całości zostaje przekształcona do kalcytoniny (CT). Z tego powodu u zdrowych osób stężenie PCT jest bardzo niskie (Kolasińska, 2018: 179-184).

Prokalcytonina może być również produkowana pozatarczycowo. W trakcie stanu zapalnego wywołanego przez endotoksyny bakteryjne, w surowicy może pojawiać się tzw. prokalcytonina zapalna. Jest to różniąca się budową forma PCT, która jest syntetyzowana głównie przez komórki neuroendokrynne płuc, komórki jelita cienkiego, trzustki, komórki miąższowe wątroby, prostaty, nerek i nadnerczy oraz komórki układu krwionośnego tj. monocyty, limfocyty oraz granulocyty. Zaobserwowano wysokie stężenia PCT w surowicy chorych, u których rozwinął się SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* – zespół uogólnionej reakcji zapalnej) po wcześniejszym usunięciu tarczycy (Osińska, 2012: 415-428).

W surowicy osób dorosłych już po 3–4 godzinach od wystąpienia infekcji wzrasta stężenie PCT, a jej maksymalny poziom obserwuje się po około 14 godzinach. Wzrost ten może być nawet 1000-krotny. Powyższe cechy czynią PCT dobrym wskaźnikiem do różnicowania między zakażeniem bakteryjnym i wirusowym (Ansar, 2013: 131-142). Należy pamiętać, iż w niektórych przypadkach podwyższone wartości stężeń PCT mogą nie być związane z infekcją bakteryjną. Do wzrostu stężenia PCT może dojść w przełomie nadnerczowym w przebiegu choroby Addisona (Kolasińska, 2018: 179-184)

Krótki okres półtrwania PCT, wynoszący około 25–29 godzin, jest istotną zaletą tego peptydu. Właściwa, celowana antybiotykoterapia lub chirurgiczne usunięcie ogniska zapalnego, eliminujące źródło zakażenia, szybko doprowadza do spadku poziomu PCT w surowicy nawet już w drugiej dobie, co jest pierwszym, wczesnym potwierdzeniem skuteczności leczenia (Paśnik, 2004: 522-529).

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest dynamika zmian stężeń PCT w czasie, a nie jej bezwzględne wartości, ponieważ malejące w czasie stężenia PCT mogą oznaczać lepszą prognozę, nawet jeżeli szczytowe wartości są nadal wysokie (Kuśnierz-Cabała, 2004: 61;9).

Miejscowe zakażenia bakteryjne lub słaba infekcja bakteryjna (np. izolowane zapalenie ucha środkowego, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zakażenia układu oddechowego lub moczowego) nie przyczyniają się do wzrostu stężenia PCT lub przebiegają z umiarkowanie podwyższonym stężeniem PCT w surowicy krwi. Podwyższone stężenia PCT stwierdza się u pacjentów z ciężkimi infekcjami układu oddechowego, nerek, układu pokarmowego, w ciężkich infekcjach bakteryjnych przebiegających z SIRS i/albo zespołem niewydolności wielonarządowej. Wartości te są proporcjonalne do stopnia zaawansowania, jak i rozległości procesu zapalnego (Kolasińska, 2018:179-184).

Wiele publikacji opisuje przydatność oznaczeń PCT w leczeniu chorych z ciężkimi oparzeniami. U tych chorych wysokie wartości PCT są proporcjonalne do ciężkości poparzeń układu oddechowego, wzrost ten skorelowany jest także z rozległością urazu termicznego skóry (Wrodycki, 2003: 211-219; Nunez Lopez, 2017: 1107-1117).

Szczególnie istotne jest oznaczanie stężenia prokalcytoniny u noworodków. Fizjologicznie, w ciągu pierwszych dwóch dni życia noworodka, wartości PCT są podwyższone w odpowiedzi na adaptację do życia pozamacicznego. Niedojrzały system odpornościowy noworodków sprawia, że przebieg infekcji może być bardzo szybki, prowadząc od infekcji miejscowej do uogólnionej sepsy. Sepsa u noworodków, szczególnie przedwcześnie urodzonych i o małej masie ciała jest stanem zagrożenia życia wymagającym szybkiej diagnostyki,

a ta w tak wczesnym okresie życia często jest problematyczna i niekompletna, często także objawy kliniczne infekcji są nieswoiste (Kuśnierz-Cabała, 2004: 61, 9).

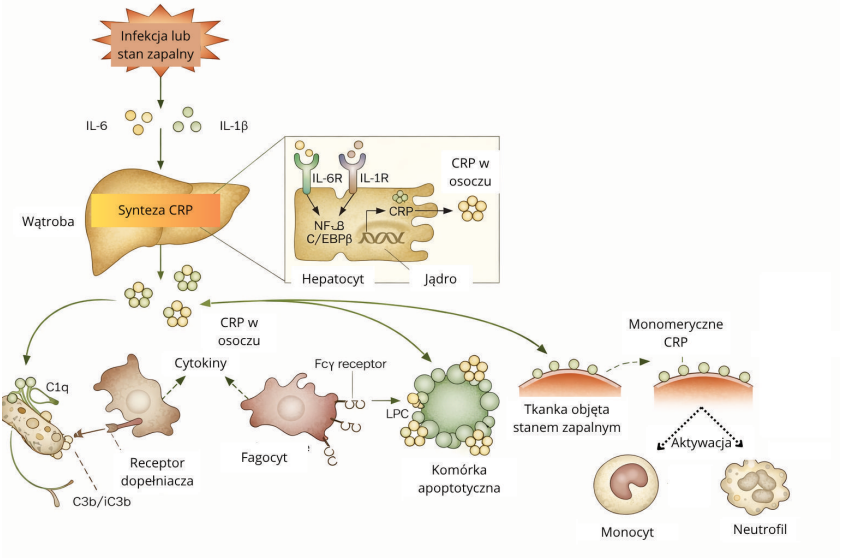
CRP posiada wysoką wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu infekcji u noworodków, niemniej jednak nie wskazuje ciężkości choroby, stopnia jej zaawansowania w takim stopniu jak PCT (Jacquot, 2009:345-348). Najczęściej wykonywane badania bakteriologiczne to posiew krwi, wymaz z ucha, posiewy moczu, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Należy pamiętać, że wynik posiewu krwi może być fałszywie ujemny w wyniku m.in. stosowanej antybiotykoterapii u matki lub zbyt małej ilości pobranej krwi. Ze względu na specyfikę badania posiew krwi nie jest użyteczny do natychmiastowego podjęcia decyzji co do leczenia. Oznaczanie PCT ułatwia diagnostykę i monitorowanie powikłań septycznych (Osińska, 2012: 415-428; Kuśnierz-Cabała, 2004: 61;9; Jacquot, 2009:345-348).

3. CRP

Ludzkie białko C-reaktywne (CRP) jest klasyfikowane jako przedstawiciel rodziny pentraksyn. Strukturalnie, jest to homopentameryczny polipeptyd, charakteryzujący się symetrią pierścieniową, złożony z pięciu identycznych podjednostek. Każda podjednostka ma strukturę trzeciorzędową i składa się z 206 reszt aminokwasowych. Stabilność struktury kwartyrnej jest zapewniona przez wiązania dwusiarczkowe oraz interakcje niekowalencyjne między podjednostkami (Biomist. (n.d.), Laboratoria.net. (n.d.)).

Synteza CRP jest ściśle regulowana na poziomie molekularnym i stanowi kluczowy element reakcji ostrej fazy w wątrobie. Proces ten jest indukowany przez szereg cytokin prozapalnych, do których zaliczają się przede wszystkim interleukina-6 (IL-6), interleukina-1 beta (IL-1\beta), interleukina-17 (IL-17) oraz czynnik martwicy nowotworu (TNF). W kontekście zakażenia, proces inicjuje się poprzez wiązanie kompleksów przeciwciało–patogen z receptorami Fc na powierzchni komórek odpornościowych, co prowadzi do uwalniania cytokin i stymulacji syntezy CRP w wątrobie — białka o istotnym udziale

w neutralizacji patogenów i modulacji odpowiedzi zapalnej (Biomist. (n.d.), Laboratoria.net. (n.d.), Gnacińska, 2023).



☞ Ilustracja 1. Szlak indukcji i regulacji białka CRP w odpowiedzi na bodziec zapalny

Wartości referencyjne dla stężenia białka C-reaktywnego (CRP) wykazują pewną zmienność między poszczególnymi laboratoriami diagnostycznymi. Dysproporcje te wynikają głównie z heterogeniczności zastosowanych metod analitycznych wykorzystywanych do przeprowadzenia pomiaru oraz z różnic w jednostkach miary, w jakich prezentowane są wyniki ilościowe, a mianowicie miligramach na decylitr [mg/dL] lub miligramach na litr [mg/L]. Niemniej obowiązują powszechnie akceptowane kryteria interpretacyjne (Biomist. (n.d.)).

W większości placówek laboratoryjnych, stężenie referencyjne CRP, uznawane za górną granicę normy, jest zdefiniowane na poziomie 5 mg/L. Należy jednak zaznaczyć, że poszczególne jednostki diagnostyczne mogą stosować niższe progi graniczne. Kluczowe jest uwzględnienie, że podwyższone stężenia białka C-reaktywnego, mieszczące się w zakresie do 10 mg/L, mogą być obserwowane u pacjentów obciążonych określonymi czynnikami ryzyka — w tym nikotynizmem (paleniem tytoniu), nadciśnieniem tętniczym lub otyłością. W takich przypadkach, stężenia te niekoniecznie stanowią bezpośredni dowód aktywnie toczącego się ostrego procesu zapalnego (Gnacińska, 2023).

Białko C-reaktywne (CRP) charakteryzuje się szybką kinetyką wzrostu w odpowiedzi na inicjację procesu ostrej fazy, z podwyższeniem stężenia obserwowanym już po kilku godzinach od wystąpienia bodźca. W przypadku, gdy proces zapalny ulega samoograniczeniu lub wygaśnięciu w ciągu 24 godzin, następuje spadek stężenia CRP w surowicy. Interpretacja stężeń CRP jest ściśle powiązana z nasileniem i etiologią stanu zapalnego jest następująca:

- Umiarkowany stan zapalny: Stężenia CRP w przedziale od 10 do 40 mg/L są zazwyczaj wskaźnikiem umiarkowanego stanu zapalnego. Taki zakres jest najczęściej korelowany z infekcjami bakteryjnymi o mniejszym nasileniu lub zaostrzeniem przewlekłych chorób zapalnych.
- Znaczny stan zapalny: Wyniki mieszczące się w zakresie od >40 [mg/L] do 200 [mg/L] wskazują na znaczne nasilenie procesu zapalnego. Wartości te są typowe dla ciężkich infekcji bakteryjnych

oraz aktywnych chorób autoimmunologicznych i układowych.
- Bardzo ciężki stan zapalny (krytyczny): Stężenia przekraczające 200 [mg/L] świadczą o bardzo ciężkim i potencjalnie zagrażającym życiu stanie zapalnym. Takie ekstremalne wartości mogą być efektem sepsy, rozległych urazów (np. oparzeń lub wypadków) albo zaawansowanych procesów nowotworowych.

4. Kryteria Badania i Interpretacja Ryzyka hsCRP

Współcześnie obserwuje się narastające zainteresowanie testem wysokoczułego oznaczania białka C-reaktywnego (hsCRP), który umożliwia kwantyfikację stężenia CRP z dokładnością analityczną rzędu 0,01 [mg/L]. Ten zaawansowany test ma szczególne znaczenie w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u osób bez jawnych klinicznych objawów aktywnej choroby (Gnacińska, 2023, Solnica, 2009; Kwok, 2024:80).

Kluczowym wymogiem dla uzyskania wiarygodnego wyniku hsCRP jest eliminacja aktywnego, ostrego procesu zapalnego u badanego pacjenta w momencie pobrania próbki. W kontekście oceny ryzyka kardiologicznego, interpretacja wyników hsCRP opiera się na odmiennych kryteriach niż te stosowane dla standardowego pomiaru CRP. Ustalono następujące progi prognostyczne dla ryzyka sercowo-naczyniowego:
- Niskie Ryzyko: Stężenia poniżej 1,0 [mg/L] są powiązane z niskim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych.
- Umiarkowane Ryzyko: Wartości od 1,0 [mg/L] do 3,0 [mg/L] wskazują na umiarkowane ryzyko kardiologiczne.
- Wysokie Ryzyko: Stężenia przekraczające 3,0 [mg/L] oznaczają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych.

Podwyższone stężenie wysokoczułego białka C-reaktywnego (hsCRP) może służyć jako wskaźnik zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 oraz potencjalnych powikłań obejmujących inne układy narządowe. W szczególności, u pacjentów z klinicznie zdiagnozowaną otyłością, podwyższone stężenie hsCRP często koreluje

z obecnością zaburzeń metabolicznych (dysfunkcji metabolicznych). Sugeruje to, że hsCRP odzwierciedla przewlekły stan zapalny niskiego stopnia (tzw. low-grade inflammation), który jest integralnym elementem patogenezy tych schorzeń (Biomist. (n.d.)).

5. Podsumowanie

Zarówno CRP, jak i PCT są niezbędnymi narzędziami laboratoryjnymi. CRP jest uniwersalnym, szybkim, tanim wskaźnikiem ogólnego stanu zapalnego. Jest uznawane za fundamentalny marker laboratoryjny ostrej fazy, służący do ilościowej oceny intensywności ogólnoustrojowej reakcji zapalnej oraz monitorowania dynamiki procesów infekcyjnych (Juszczyk, 2007:3-5; Banait, 2022: 14; Jędrzejczyk, 2007).

PCT charakteryzuje się wysoką swoistością dla procesów bakteryjnych i stanowi lepszy wskaźnik ciężkości oraz rokowania w sepsie i zakażeniach krytycznych. Rodzaj zastosowanego testu określa czas wykonania badania, rodzaj materiału potrzebnego do wykonania oznaczenia (tj osocze lub surowica), specyficzność i czułość testu (Wrodycki, 2003: 211-219).

Głównym wykorzystaniem diagnostycznym tych oznaczeń jest różnicowanie stanów zapalnych wywołanych przez bakterie a innymi czynnikami etiologicznymi. Zarówno CRP jak i prokalcytonina mogą być dla siebie badaniami uzupełniającymi i cennym parametrem pomocnym w diagnozowaniu i leczeniu chorych.

6. Bibliografia

Kotas, M. E., & Medzhitov, R. (2015). Homeostasis, inflammation and disease susceptibility. Cell, 160, 816–827.

Lewandowki, K., et al. (2021). Badanie morfologiczne krwi u osób w wieku podeszłym a wybrane parametry biochemiczne związane ze stanem zapalnym. Wyniki badania PolSenior2. Diagn Lab, 57(4), 195–203.

Wrodycki, W. (2003). Przydatność oznacza działanie prokalcytoniny (PCT) w stosowaniu krwi u chorych i diagnozowanych w oddziałach obserwacyjno-zakaźnych. Przegl Epidemiol., 57, 211–219.

Adamowicz, A., et al. (2008). Ocena zależności pomiędzy białkiem C-reaktywnym oznaczanym metodą wysokiej czułości (hs-CRP) a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w chorych po przeszczepieniu nerki. Medical and Biological Sciences, 22(1), 27–33.

Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., et al. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet, 341, 515–518.

Kolasińska, W., & Jankowska-Kulawy, A. (2018). Prokalcytonina jako marker diagnostyczny infekcji i stanów zapalnych. Diagn Lab, 54(3), 179–184.

Osińska, I., & Domagała-Kulawik, J. (2012). Prokalcytonina w infekcyjnych zaostrzeniach chorób układu oddechowego.

Postępy Biologii Komórki, 39(3), 415–428.

Ansar, W., & Ghosh, S. (2013). C-reactive protein and the biology of disease. Immunology Research, 56, 131–142.

Paśnik, J. (2004). Udział prokalcytoniny w wybuchowej akcji kardiochirurgicznej. Postępy Hig Med Dosw., 58, 522–529.

Nunez Lopez, O., Cambiaso, D. J., Branski, L. K., et al. (2017). Prognozowanie i leczenie sepsy u pacjentów z oparzeniami: aktualne perspektywy. Terapia i zarządzanie ryzykiem klinicznym, 13, 1107–1117.

Kuśnierz-Cabała, B., et al. (2004). Wartość diagnostyczna oznaczeń prokalcytoniny (PCT). Przegląd lekarski, 61, 9.

Jacquot, A., Labaune, J. M., Baum, T. P., et al. (2009). Szybki ilościowy pomiar prokalcytoniny w diagnostyce zakażeń szpitalnych u noworodków. Arch Dis Child Fetal Neonatal Red., 94, 345–348.

Carcamo Yañez, V. A., Göpfert, J. C., Otto, M., et al. (2017). Opracowanie i walidacja ultraczułego testu immunologicznego typu „sandwich" z prokalcytoniną. Wysoka przepustowość, 6(4), 18. https://doi.org/10.3390/ht6040018

Banait, T., Wanjari, A., Danade, V., Banait, S., et al. (2022). Role of high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) in non-communicable diseases: A review. Cureus, 14(10), e30225.

Biomiśt. (n.d.). CRP – marker stanu zapalnego. https://biomiśt.pl/inne-artykuly/wybrane-markery-stanu-zapalnego/

Laboratoria.net. (n.d.). Białko C-reaktywne jako marker procesów zapalnych. https://laboratoria.net/artykul/24297.html&pn=5

Gnacińska, M. (2023). Białka nadrodziny pentraksyn w chorobach skóry. W Białka nadrodziny pentraksyn (monografia naukowa). SAN.

Solnica, B. (2009, November 3). CRP w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Farmacja Praktyczna.

Kwok, W. C., Teo, K. C., Lau, K. K., Ho, J. C.-M., et al. (2024). High-sensitivity C-reactive protein level in stable-state bronchiectasis predicts exacerbation risk. BMC Pulmonary Medicine, 24, 80. https://doi.org/10.1186/s12890-024-02888-z

Juszczyk, J. (2007). Znaczenie diagnostyczne prokalcytoniny. Aktualności bioMerieux, 42, 3–5.

Jędrzejczyk, A. (2007). Rozprawa na stopniu doktora nauk medycznych pt. Znaczenie stosowania prokalcytoniny w badaniach krwi we współczesnych diagnostykach i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie pacjentów infekcyjnych w neutropenii. Gdańsk

IX Transfuzja krwi a ryzyko zakażeń u pacjentów immunoniekompetentnych

Julia Jaruszowiec*

1.Wstęp

Transfuzja krwi i jej składników stanowi istotny element postępowania terapeutycznego u pacjentów z obniżoną odpornością. W wielu sytuacjach klinicznych transfuzja koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), koncentratu krwinek płytkowych (KKP) lub świeżo mrożonego osocza (ang. Fresh Frozen Plasma, FFP) ma charakter procedury ratującej życie. Często warunkuje również możliwość kontynuacji leczenia przyczynowego. Jednocześnie transfuzja krwi pozostaje interwencją obarczoną określonym ryzykiem powikłań, w tym o charakterze zakaźnym (Nunes et al., 2019). Pacjenci z obniżoną odpornością wykazują zwiększoną podatność na zakażenia. Zaburzenia odporności wrodzonej i nabytej, neutropenia oraz uszkodzenie barier śluzówkowych sprzyjają rozwojowi zakażeń. Istotne znaczenie ma również ekspozycja na procedury inwazyjne. W tej grupie chorych nawet niewielkie obciążenie mikrobiologiczne lub przejściowe zaburzenia równowagi immunologicznej mogą prowadzić do poważnych konsekwencji klinicznych (Kreitmann et al., 2024).

Szczególne znaczenie ma ocena ryzyka zakażeń związanych z przetaczaniem składników krwi. Istotny jest również potencjalny

*Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

wpływ immunomodulujący transfuzji na podatność chorego na infekcje. Pomimo istotnego postępu w zakresie bezpieczeństwa krwiolecznictwa problem ten pozostaje wyzwaniem klinicznym. Dotyczy to zwłaszcza populacji pacjentów immunoniekompetentnych (Teh et al., 2024). Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zależności między transfuzją krwi a ryzykiem zakażeń u pacjentów z obniżoną odpornością. Szczególną uwagę poświęcono mechanizmom immunomodulacyjnym związanym z transfuzją. Omówiono również etapy procedury transfuzji, podczas których najczęściej może dochodzić do ekspozycji pacjenta na czynniki chorobotwórcze, oraz metody ograniczania tego ryzyka w praktyce klinicznej.

2. Pacjenci immunoniekompetentni

Pojęcie immunoniekompetencji odnosi się do stanu upośledzenia funkcjonowania układu odpornościowego. Skutkuje to zmniejszoną zdolnością organizmu do efektywnej eliminacji drobnoustrojów oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażeń. W praktyce klinicznej immunoniekompetencja najczęściej ma charakter nabyty. Jest ona związana z chorobą podstawową, wiekiem pacjenta lub stosowanym leczeniem immunosupresyjnym. Do głównych mechanizmów tego stanu należą neutropenia, zaburzenia odporności komórkowej i humoralnej oraz uszkodzenie barier ochronnych (Teh et al., 2024). Istotną rolę odgrywa także przewlekła aktywacja odpowiedzi zapalnej. Szczególnie narażone na ciężkie zakażenia są osoby chore hematologicznie i onkologicznie, biorcy przeszczepów, pacjenci leczeni immunosupresyjnie oraz noworodki i wcześniaki. W tych grupach zakażenia często mają ciężki lub nietypowy przebieg. Mogą one obejmować zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze. Częsta konieczność transfuzji dodatkowo zwiększa ryzyko ekspozycji na czynniki chorobotwórcze (Kreitmann et al., 2024).

3. Immunomodulujący wpływ transfuzji krwi (TRIM)

Transfuzja krwi i jej składników może wywoływać zjawisko określane jako immunomodulacja zależna od transfuzji (ang. *transfusion-related immunomodulation*, TRIM). TRIM obejmuje zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego biorcy. Mogą one przejawiać się zarówno immunosupresją, jak i działaniem prozapalnym. Zjawisko to zostało po raz pierwszy opisane w latach 70. XX wieku. Zaobserwowano wówczas zmniejszoną częstość odrzucania przeszczepów nerek u pacjentów po przetoczeniu KKCz, co sugerowało immunosupresyjny efekt transfuzji (Muszynski et al., 2017).

Późniejsze badania wykazały jednak, że transfuzje mogą również wywoływać działanie prozapalne. Podkreśla to złożoność mechanizmów TRIM (Yang et al., 2024). Kliniczne znaczenie TRIM pozostaje nadal przedmiotem dyskusji. Wątpliwości te są szczególnie istotne w kontekście współczesnej praktyki transfuzjologicznej, w której rutynowo stosuje się leukoredukcję preparatów krwi. Usuwanie leukocytów z preparatów krwi ma na celu ograniczenie reakcji immunologicznych związanych z transfuzją. Może to jednocześnie zmniejszać potencjalne efekty immunomodulacyjne przypisywane TRIM. W związku z tym rzeczywisty wpływ tego zjawiska na przebieg chorób, ryzyko zakażeń i wyniki leczenia nadal wymaga dalszych badań.

4. Związek TRIM z podatnością na zakażenia

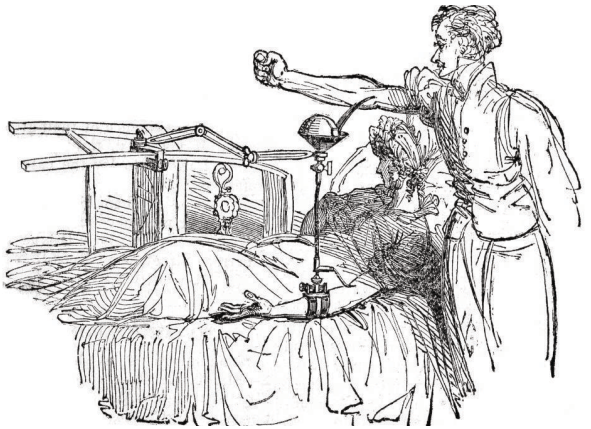
Immunomodulacja potransfuzyjna może zwiększać podatność biorcy na zakażenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z uprzednio istniejącą immunosupresją. Osłabienie odporności komórkowej oraz zmiany w równowadze między odpowiedzią komórkową a humoralną sprzyjają infekcjom bakteryjnym, wirusowym i grzybiczym. Tolerancja immunologiczna indukowana przez resztkowe leukocyty dawcy może ograniczać aktywność efektorową limfocytów T. W połączeniu z chorobą podstawową lub leczeniem immunosupresyjnym zwiększa to ryzyko zakażeń oportunistycznych. U pacjentów z obniżoną odpornością, efekty TRIM mogą mieć istotne znaczenie kliniczne.

Immunosupresyjne działanie transfuzji może zwiększać częstość i ciężkość zakażeń. Może też wpływać na przebieg choroby podstawowej oraz utrudniać proces leczenia (Remy et al., 2018; Lim et al., 2022).

5. Transfuzja krwi jako procedura obarczona ryzykiem zakaźnym

Transfuzja krwi i jej składników, mimo wysokich standardów bezpieczeństwa, nie jest procedurą całkowicie pozbawioną ryzyka zakaźnego. Wynika to z biologicznego charakteru krwi oraz z faktu, że materiał biologiczny jest bezpośrednio wprowadzany do krwiobiegu biorcy, z pominięciem naturalnych barier ochronnych organizmu. Postępowanie związane z transfuzją krwi obejmuje kilka etapów. Należą do nich:

- kwalifikacja dawcy i pobranie krwi,
- badania przesiewowe i preparatyka,
- przechowywanie krwi i jej składników,
- podanie składnika krwi biorcy.



☞ Ilustracja 1. Współczesne podejście do transfuzjologii wymaga zachowania higieny i bezpieczeństwa mikrobiologicznego. Transfuzja wg. Jamesa Blundella z 1929

Na każdym z tych etapów istnieje ryzyko zagrożenia mikrobiologicznego. Może ono wynikać z nieprawidłowego wywiadu z dawcą lub zatajenia przez niego istotnych informacji. Zagrożeniem są także naruszenia zasad aseptyki podczas pobrania krwi, błędy laboratoryjne w trakcie badań i przygotowania preparatów, nieodpowiednie warunki przechowywania oraz błędy personelu podczas transfuzji, takie jak naruszenie jałowości zestawu czy nieprawidłowa identyfikacja preparatu lub pacjenta (Infusion Nurses Society, 2024).

Najistotniejszym czynnikiem ryzyka pozostaje obecność patogenów we krwi dawcy, zwłaszcza w okresie tzw. okna serologicznego. Jest to czas od momentu zakażenia do pojawienia się w surowicy krwi swoistych markerów serologicznych, takich jak przeciwciała lub antygeny, które umożliwiają wykrycie zakażenia standardowymi metodami laboratoryjnymi. W tym okresie dawca może stanowić źródło zakażenia, mimo utrzymujących się ujemnych wyników badań przesiewowych (Centers for Disease Control and Prevention, 2024) .

6. Metody ograniczania ryzyka zakażeń u pacjentów immunoniekompetentnych

6.1. Leukoredukcja składników krwi

Leukoredukcja polega na usunięciu leukocytów ze składników krwi za pomocą specjalnych filtrów, najczęściej przed ich przechowywaniem. Metoda ta zmniejsza liczbę leukocytów do poziomu $< 1 \times 10^6$ w jednostce składnika krwi. Redukcja liczby leukocytów ogranicza ryzyko:

- transmisji wirusów związanych z leukocytami, zwłaszcza cytomegalowirusa (CMV),
- wystąpienia niehemolitycznych odczynów poprzetoczeniowych,
- alloimmunizacji antygenami HLA,
- immunomodulacyjnego wpływu transfuzji.

U pacjentów immunoniekompetentnych leukoredukcja stanowi standard postępowania i istotny element profilaktyki zakażeń

transfuzjologicznych, choć nie eliminuje całkowicie ryzyka transmisji patogenów (Tong et al., 2026).

6.2. Napromienianie składników krwi — wskazania

Napromienianie składników komórkowych krwi ma na celu inaktywację limfocytów dawcy poprzez zahamowanie ich zdolności proliferacyjnej. Procedura ta zapobiega wystąpieniu poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. transfusion-associated graft-versus-host disease, TA-GVHD). U pacjentów z upośledzoną odpornością choroba ta przebiega ciężko i często bywa śmiertelna. Do głównych wskazań do stosowania napromienianych składników krwi należą:

- ciężkie wrodzone niedobory odporności,
- leczenie intensywną immunosupresją,
- choroby hematoonkologiczne,
- przeszczepienie komórek krwiotwórczych,
- transfuzje wewnątrzmaciczne u noworodków,
- transfuzje od dawców spokrewnionych (Foukaneli et al., 2020).

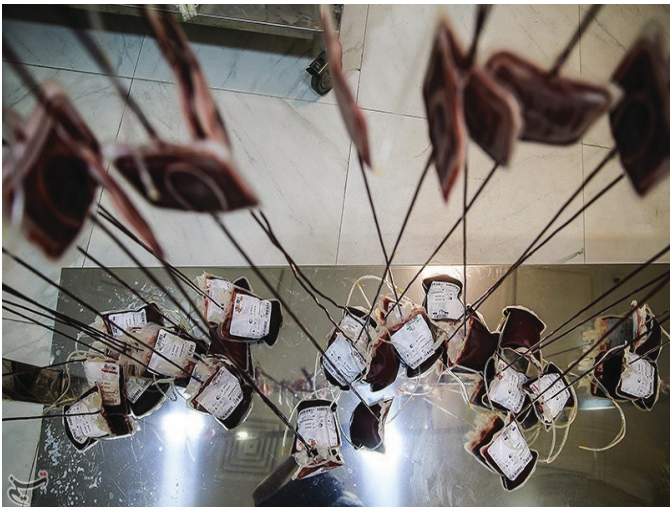
6.3. Inaktywacja patogenów — możliwości i ograniczenia

Technologie inaktywacji patogenów wykorzystują czynniki chemiczne i/albo promieniowanie ultrafioletowe. Ich działanie prowadzi do uszkodzenia materiału genetycznego drobnoustrojów, co hamuje ich replikację. Metody te stosuje się przede wszystkim do koncentratu krwinek płytkowych oraz świeżo mrożonego osocza. Główne zalety inaktywacji patogenów to szerokie spektrum działania obejmujące wirusy, bakterie i pasożyty. Metoda zmniejsza ryzyko transmisji nowych lub dotychczas nieznanych czynników zakaźnych. Zwiększa też bezpieczeństwo transfuzji w okresie tzw. okienka serologicznego, gdy standardowe testy diagnostyczne mogą nie wykrywać zakażenia. Ograniczenia technologii obejmują niepełną skuteczność wobec niektórych patogenów, zwłaszcza wirusów bezosłonkowych. Ma też ograniczone zastosowanie w koncentracie krwinek czerwonych, może wpływać na jakość i funkcje biologiczne składników krwi oraz wiąże się

z wyższymi kosztami wdrożenia i eksploatacji systemów (Flegel et al.,2025; Larsson et al., 2024).

6.4. Racjonalna kwalifikacja do transfuzji

Każda transfuzja składników krwi wiąże się z potencjalnym ryzykiem działań niepożądanych. Z tego powodu decyzja o jej przeprowadzeniu powinna opierać się na aktualnych wytycznych klinicznych, indywidualnym stanie pacjenta oraz analizie bilansu korzyści i zagrożeń. Strategie racjonalnego leczenia krwią i jej składnikami obejmują stosowanie restrykcyjnych progów przetaczania. Ważne jest także leczenie przyczynowe niedokrwistości, w tym suplementacja żelaza oraz zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę. Istotne znaczenie ma również optymalizacja hemostazy oraz minimalizacja utraty krwi w okresie okołooperacyjnym (Antoniewicz-Papis et al., 2020; Carson et al., 2023).



☞ Ilustracja 2. Krew donatorów po Shahid Rajaee port.
Fot. Seyed Mostafa Tehrani

Takie postępowanie pozwala ograniczyć ekspozycję pacjenta na allogeniczne składniki krwi oraz zmniejszyć ryzyko zakażeń. W populacji pacjentów z upośledzoną odpornością szczególnie ważne jest ograniczenie liczby przetoczeń do niezbędnego minimum. Kompleksowe podejście obejmuje właściwą kwalifikację kliniczną oraz zastosowanie nowoczesnych metod zabezpieczania i preparatyki składników krwi. W wielu sytuacjach klinicznych korzystne może być wdrażanie strategii zarządzania krwią pacjenta (ang. patient blood management, PBM).

Jest to nowoczesna koncepcja postępowania terapeutycznego skoncentrowana na potrzebach pacjenta w zakresie leczenia krwią. Celem PBM jest optymalizacja wykorzystania własnych zasobów krwi pacjenta oraz ograniczenie konieczności transfuzji. Takie podejście pozwala zmniejszyć ryzyko powikłań infekcyjnych związanych z przetaczaniem krwi (Ozawa et al., 2025).

7. Znaczenie dla praktyki klinicznej

Przedstawione dane wskazują, że u pacjentów z obniżoną odpornością w większości przypadków nie ma konieczności zasadniczej modyfikacji wskazań ani progów transfuzji wyłącznie z powodu immunoniekompetencji (Narodowe Centrum Krwi, 2020). W tej grupie pacjentów kluczowe znaczenie ma ostrożna kwalifikacja do transfuzji oraz ograniczanie ekspozycji na allogeniczne składniki krwi. Dlatego w pierwszej kolejności zaleca się leczenie przyczynowe niedokrwistości, obejmujące m.in. suplementację żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 oraz stosowanie czynników stymulujących erytropoezę. Transfuzję krwi należy rozważyć dopiero po wyczerpaniu innych metod leczenia, z zachowaniem restrykcyjnych progów transfuzji (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, 2021; Carson et al., 2023).

W praktyce klinicznej modyfikacji podlegają przede wszystkim procedury przygotowania i doboru składników krwi, a nie same wskazania do transfuzji. Standardowo stosuje się preparaty ubogoleukocytarne, które są zalecane w przypadku obniżonej

odporności (Tong et al., 2026). W populacji osób immunoniekompetentnych kluczowe elementy systemu nadzoru nad transfuzją koncentrują się na minimalizowaniu ryzyka zakażeń i powikłań związanych z transfuzją krwi.

8. Podsumowanie

Transfuzja krwi i jej składników stanowi integralny element strategii terapeutycznej u pacjentów immunoniekompetentnych. Procedura ta wiąże się jednak z ryzykiem powikłań zakaźnych, które u osób o obniżonej odporności mogą mieć szczególnie ciężki przebieg. Jednym z kluczowych wyzwań jest określenie klinicznego znaczenia immunomodulacji wywołanej transfuzją.

U pacjentów z deficytem odporności TRIM może pogłębiać dysfunkcję układu odpornościowego i zwiększać podatność na infekcje oportunistyczne. Powszechne stosowanie leukoredukcji ma na celu ograniczenie efektów TRIM. Jednak stopień tej redukcji i jej rzeczywisty wpływ na wyniki kliniczne pozostają przedmiotem dyskusji naukowej. Wdrożenie rygorystycznych kryteriów kwalifikacji dawców oraz zaawansowanych metod diagnostyki serologicznej i molekularnej pozwoliło na istotną redukcję ryzyka transmisji czynników zakaźnych. Kluczowe znaczenie w optymalizacji bezpieczeństwa transfuzjologicznego mają procesy leukoredukcji, napromieniania oraz inaktywacji patogenów.

Pomimo wysokiej skuteczności stosowanych procesów, całkowita eliminacja ryzyka pozostaje obecnie nieosiągalna. W ramach strategii ograniczania ryzyka coraz powszechniej stosuje się leukoredukcję, która poza zmniejszaniem zjawiska immunomodulacji TRIM skutecznie ogranicza również ryzyko transmisji wirusa cytomegalii. Standardem w profilaktyce poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi pozostaje napromienianie składników krwi. Kluczowym kierunkiem rozwoju bezpieczeństwa transfuzjologicznego są technologie inaktywacji patogenów, wykazujące wysoką skuteczność wobec nowych czynników zakaźnych. Niemniej jednak, ich szerokie zastosowanie kliniczne jest obecnie limitowane przez wysokie koszty

operacyjne oraz ograniczenia technologiczne. Podsumowując, mimo wysokiej skuteczności opisanych strategii, całkowite wyeliminowanie ryzyka zakażeń związanych z transfuzją krwi pozostaje obecnie niemożliwe.

Bibliografia

Antoniewicz-Papis, J., Łaguna, P., Pogłód, R., Rosiek, A., et al.(2020). Standard pracy Komitetu Transfuzjologicznego.

Carson, J. L., Stanworth, S. J., Guyatt, G., et al. (2023). Red blood cell transfusion: 2023 AABB international guidelines. JAMA, 330(19), 1892–1902. https://doi.org/10.1001/jama.2023.12914

Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Injection safety guidelines. https://www.cdc.gov

Flegel, W. A. (2025). Pathogen-reduction technology, good in more than one way for cellular blood components, is replacing irradiation. Transfusion and Apheresis Science, 64(2), 104088. https://doi.org/10.1016/j.transci.2025.104088

Foukaneli, T., Kerr, P., Bolton-Maggs, P. H. B., Cardigan, R., et al. (2020). Guidelines on the use of irradiated blood components. British Journal of Haematology, 191(5), 704–724. https://doi.org/10.1111/bjh.17015

Infusion Nurses Society. (2024). Infusion therapy standards of practice (9th ed.). Journal of Infusion Nursing, 47(1S), S232–S234.

Kreitmann, L., Helms, J., Martin-Loeches, I., et al. (2024). ICU-acquired infections in immunocompromised patients. Intensive Care Medicine, 50(3), 332–349. https://doi.org/10.1007/s00134-023-07295-2

Larsson, L., Ohlsson, S., Andersson, T. N., et al. (2024). Pathogen-reduced red blood cells as an alternative to irradiated and washed components with potential for up to 42 days storage. Blood Transfusion, 22(2), 130–139. https://doi.org/10.2450/BloodTransfus.479

Lim, A. R., Kim, J. H., Hyun, M. H., et al. (2022). Blood transfusion has an adverse impact on the prognosis of patients receiving chemotherapy for advanced colorectal cancer: Experience from a single institution with a patient blood management program. Supportive Care in Cancer, 30(6), 5289–5297. https://doi.org/10.1007/s00520-022-06949-z

Muszynski, et al. (2017). Transfusion-related immunomodulation: Review of the literature and implications for pediatric critical illness. Transfusion, 57(1), 195–206. https://doi.org/10.1111/trf.13855

Narodowe Centrum Krwi. (2020). Leczenie chorych z przewlekłą niedokrwistością. In Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych (3rd ed., pp. 75–77). PZWL Wydawnictwo Lekarskie.

Nunes, N. G., Oliveira, J. A. A., Bezerra, F. M. P., Nascimento, V. D. D., Dumaresq, D. M. H., & Patrocinio, M. C. A. (2019). A recuperação intraoperatória de células sanguíneas é eficaz em cirurgias de quadril? Revista Brasileira de Ortopedia, 54(4), 377–381. doi: 10.1055/s-0039-1693054.

Ozawa, S., Isbister, J. P., Farmer, S., Hofmann, A., et al. (2025). Blood health: The ultimate aim of patient blood management. Anesth Analg. Advance online publication.

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów. (2021). Krew: lek, wartość, zasób. Aktualne wyzwania i potrzeby związane z przetoczeniami krwi w chorobach przewlekłych (pp. 23–28).

Remy, K.E., Hall, M.W., Cholette, J., Juffermans, N.P. et al. (2018). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. Transfusion, 58(4), 804–815. https://doi.org/10.1111/trf.14488

Teh, B. W., Mikulska, M., Averbuch, D., et al. (2024). Consensus position statement on advancing the standardised reporting of infection events in immunocompromised patients. The Lancet Infectious Diseases, 24(1), e59–e68. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00377-8

Tong, N., Masel, D., Nguyen, P. L., et al. (2026). The case for universal leukoreduction of blood transfusions. Transfusion and Apheresis Science, 65(1), 104305. https://doi.org/10.1016/j.transci.2025.104305

Zaprafzamy do obferwowania!

Czasopismo i wydawnictwo Pharmacopola
www.pharmacopola.pl
www.facebook.com/pharmacopolawydawnictwo
www.instagram.com/pharmacopolawydawnictwo
www.youtube.com/@pharmacopola_redakcja
www.twitter.com/PharmacopolaRed
www.tiktok.com/@pharmacopola.wydawnictwo

Aleksander K. Smakosz
www.gulosus.pl
www.facebook.com/ASmakosz
www.instagram.com/alexander_gulosus
www.twitter.com/Gulosus

