

ISSN 2956-4441
ISSN on-line 2956-445X

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE

VOL. XXX
NUMBER 2
2024

KWARTALNIK WYDZIAŁU MEDYCZNEGO
UCZELNI ŁAZARSKIEGO



REVIEW OF MEDICAL PRACTICE

Od 1994 / Formerly since 1994:

INTERNATIONAL REVIEW OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

ORGAN WYDZIAŁU MEDYCZNEGO UCZELNI ŁAZARSKIEGO
ORGAN OF FACULTY OF MEDICINE OF THE LAZARSKI UNIVERSITY

VOL. XXX, No. 2/2024

DOI: 10.26399/rmp.v30.2.2024

Warszawa 2024

RADA NAUKOWA / ADVISORY BOARD

prof. Walter Canonica, Genova, Italy
prof. Halina Car
prof. Marek Czarkowski
prof. Zbigniew Gaciong
prof. Stephen Holgate, Southampton, UK
prof. Stefan Kiesz, San Antonio, TX, USA
prof. Józef Knap
prof. Artur Mazur
prof. Anna Maria Nasierowska-Guttmejer
prof. Sergiej Nyankowski, Lwów, Ukraina
prof. Bartłomiej Piechowski-Jóźwiak, Abu Dhabi, UAE
prof. Henryk Skarżyński
prof. Marek Stańczyk
prof. Andrzej Śliwczyński
prof. Tomasz Targowski
prof. Anna Wilmowska-Pietruszyńska (przewodnicząca / chairman)
prof. Ewelina Zawadzka-Bartczak

REDAKCJA / EDITORIAL BOARD

redaktor naczelna / editor-in-chief: prof. dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska
zastępca redaktor naczelnej / deputy editor-in-chief: dr Krzysztof Czechowski
redaktor statystyczny / statistical editor: dr Krzysztof Beck
redaktor statystyczny / statistical editor: dr Joanna Beck
redaktor wydawniczy / publishing editor: Aleksandra Szudrowicz
sekretarz / secretary: Ewelina Kruczyńska

CZŁONKOWIE / MEMBERS

prof. dr hab. n. med. Jacek Pawlak: redaktor tematyczny (chirurgia) / thematic editor (surgery)
dr n. med. Marek Stopiński: redaktor tematyczny (interna) / thematic editor (intern)
dr n. med. Tomasz Szafrąński: redaktor tematyczny (psychiatria) / thematic editor (psychiatry)
prof. dr hab. n. med. Marta Szajnik: redaktor tematyczny (ginekologia) / thematic editor (gynecology)

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego / Faculty of Medicine of Lazarski University
ul. Świeradowska 43
02-662 Warszawa
tel. +48 22 54 35 330
e-mail: review@lazarski.edu.pl
<https://medicalpractice.lazarski.pl/>

Czasopismo jest indeksowane w: / The journal is indexed in:
Index Copernicus (ICV 2022 – 114.16)
Google Scholar
OPEN
Bibliotece Nauki
Cyfrowej Bibliotece Narodowej Polona.
"Review of Medical Practice" jest publikowany także na platformie issuu.com.



© Copyright by Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2024

ISSN 2956-4441

ISSN on-line 2956-445X

Oficyna Wydawnicza Uczelni Łazarskiego
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43, e-mail: wydawnictwo@lazarski.edu.pl

Spis treści / Contents

2024; Vol. XXX, No. 2

World Health Organization

World mental health report
Światowy raport o zdrowiu psychicznym 8

Światowa Organizacja Zdrowia

Światowy raport o zdrowiu psychicznym
World mental health report 27

Joanna Kołodziej, Anna Mataczyńska, Aleksander Kiecana, Michał Paprocki, Jakub Zieliński, Krzysztof Wróbel, Katarzyna Kurnicka

Valvular and Subvalvular Left Ventricular Outflow Tract Obstructions
Zastawkowe i podzastawkowe zwężenia w drodze odpływu z lewej komory serca 46

Anita Trojanowska, Małgorzata Wojciechowska, Maciej Zarębiński

Diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego w okresie okołoporodowym – przypadek kliniczny
Diagnosis and Treatment of Arterial Hypertension in the Peripartum Period – Case Report 49

Tymoteusz Miłuch, Mateusz Mucha, Zuzanna Roszkowska, Grzegorz Krupiński, Michał Lis

The Anti-aging Properties of Metformin, Flosins, and GLP-1 Receptor Agonists: A Mini Review
Przeciwstarzeniowe działanie metforminy, flozyn oraz agonistów receptora GLP-1: Przegląd literatury 53

Aleksandra Cieplińska, Agnieszka Kuzio, Kinga Ziojła-Lisowska

Nowe metody leczenia biologicznego w toczniu rumieniowatym układowym
New Methods of Biological Treatment in Systemic Lupus Erythematosus 61

Zuzanna Zajdel, Joanna Filipow, Monika Żeleźnicka, Filip Grydź, Tomasz Sarosiek

Wieloletnie przeżycie pacjentek z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi – opisy przypadków
Long-term Survival in Patients with Advanced HER2-positive Breast Cancer – Case Reports 69

Anna Wilmowska-Pietruszyńska, Krzysztof Czechowski

Rehabilitacja kompleksowa szansą dla osób z niepełnosprawnościami
Comprehensive Rehabilitation an Opportunity for People with Disabilities 77

Instructions to Authors

GENERAL POLICY

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE (Rev. Med. Pract.) will consider for publication papers directly related to general practice in medicine after evaluation by two reviewers.

THE REVIEW WILL COMPRISE THE FOLLOWING SECTIONS:

Editorial and review articles. Contributions from experts and specialists in the field, requested by the Editors.

Original articles and research papers in medical science, as well new forms of therapy and diagnostic procedures will be published after evaluation by two independent reviewers.

Short communications. Description of clinical cases reporting exceptional results or symptoms. Maximum length 2–3 typewritten pages, double-spaced, 1 figure and 1 table will be accepted, and references limited to maximum 10 positions.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should be word processed (Word Programme) or typewritten, double-spaced with ample margins on both sides, and pages should be numbered. First mention of tables and figures should be indicated in the right-hand margin of the text. Maximum length 15 pages.

It is also necessary to include a written consent for the publication from each of authors' department and clinic heads, as well as a Declaration of Conflict of Interest (signed by all authors) and determination of participation in the work by giving the name with: A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article.

Title page. Should contain the full title, a brief running title, full name of author(s), institutional affiliation of author(s), and name and mailing address of the author to whom all correspondence should be directed.

Summary in English and in Polish. The major points of the article should be summarized in 150-250 words, in order of their appearance in the manuscript. Material or facts not cited in the text should not be included.

Key words. Three to five key words or brief phrases should be included after the Summary for indexing purposes.

References. All references should be numbered consecutively throughout the text or numbered in alphabetical order and enclosed in parentheses. Journal abbreviations should follow the norms of Current Contents. The name(s) of authors should be followed by the complete title of the paper, abbreviated journal's title, year, volume and first and last page number. When citing an article from a book, author(s) name(s) should be followed by complete title of the paper, title of book, volume number, editor(s) name(s), name and address of the publisher, year and first and last page numbers, e.g.:

3. Dukes M.N., Holgate S.T., Pauwels R.A. et al.: Report of an international workshop on risk and safety of asthma. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 160-165.
4. Kay A.B., Henson P.M., Hunninghake G.W. et al.: Cellular mechanism. In: Holgate S.T., ed. *The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness*. Oxford, London, Edingurgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publications; 1989. 151-178.

Proofs. Page proofs will be sent to the author to whom all correspondence should be addressed unless otherwise specified by the authors. Proofs should be checked against the original. Authors will be charged for major alterations in the original text. Proofs not returned in time to meet publication date will either be rescheduled or published without authors' corrections, in which the Editors do not assume responsibility for any errors that might have been made in typesetting. Proofs may be returned by e-mail or fax.

Zasady publikacji

OGÓLNE ZASADY

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE (Rev. Med. Pract.) publikuje prace z zakresu medycyny praktycznej po ocenie dwóch niezależnych recenzentów.

W CZASOPIŚMIE PUBLIKUJE SIĘ:

Artykuły redakcyjne i przeglądowe. Szczególnie oczekiwane są opracowania od ekspertów i specjalistów, w tym na zaproszenie Redaktora Naczelnego.

Prace oryginalne kliniczne i doświadczalne z zakresu nauk medycznych z uwzględnieniem nowo stosowanych terapii oraz nowych metod diagnostycznych będą publikowane po dokonanej ocenie przez dwóch niezależnych recenzentów.

Krótkie doniesienia dotyczące opisów przypadków klinicznych powinny uwzględniać wyjątkowe objawy lub wyniki prowadzonego leczenia. Objętość takich prac nie może przekraczać 3–5 stron, pisanych z podwójnym odstępem, wraz z jedną ryciną lub tabelą oraz piśmiennictwem maksymalnie do 10 pozycji.

PRZYGOTOWANIE PRACY

Manuskrypt powinien być przygotowany w programie Word, z podwójnym odstępem, marginesami i numerowanymi stronami. W tekście powinno znajdować się zaznaczenie miejsca umieszczenia tabeli lub ryciny. Łączna objętość pracy nie może przekraczać 15 stron.

Konieczne jest także dołączenie pisemnej zgody na publikację każdego z kierowników zakładów i klinik, z których pochodzą autorzy pracy, oraz oświadczenia o braku konfliktów interesów, a także określenie udziału w pracy poprzez podanie przy nazwisku określenia: A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu.

Strona tytułowa musi zawierać tytuł pracy po polsku i po angielsku, w całości, bez stosowania skrótów, skrócony tytuł, imię i nazwisko autora (autorów), nazwę miejsca pracy autora (autorów) oraz adres do korespondencji, numer telefonu i e-mail.

Streszczenie po polsku i po angielsku powinno uwzględniać główne elementy pracy, a w pracy oryginalnej – cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski.

Słowa kluczowe (3–5) należy zestawić po streszczeniu w celu indeksacji opracowania.

Piśmiennictwo powinno być zestawione w porządku cytowania lub alfabetycznie z numeracją zaznaczoną w tekście w nawiasach, np. [6]. Skróty nazw czasopism powinny być zgodne z normami Current Contents. Należy umieszczać nazwiska trzech pierwszych autorów z inicjałami imion i oznaczenie „et al.” dla pozostałych. Następnie – tytuł artykułu, nazwę czasopisma, rok, tom (numer) i strony (pierwszą i ostatnią). W przypadku cytowania materiału z monografii należy podać nazwisko i inicjały imienia autora rozdziału, tytuł rozdziału, nazwisko i imię redaktora monografii, tytuł monografii, wydawnictwo, rok, tom, strony (pierwszą i ostatnią), np.:

3. Dukes M.N., Holgate S.T., Pauwels R.A. et al.: Report of an international workshop on risk and safety of asthma. Clin Exp Allergy 1994; 24: 160-165.

4. Kay A.B., Henson P.M., Hunninghake G.W. et al.: Cellular mechanism. In: Holgate S.T., ed. The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness. Oxford, London, Edingurgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publications; 1989. 151-178.

Teksty po korekcie są kierowane na adres pierwszego autora (pocztą lub e-mailem) i powinny być odesłane w ciągu trzech dni z naniesionymi uwagami. Brak zwrotnego otrzymania korekty przyjmowany jest jako akceptacja tekstu. Redakcja zastrzega sobie prawo nanoszenia ostatecznych poprawek.

REVIEW OF
MEDICAL PRACTICE
2024; Vol. XXX, No. 2

Szanowni Państwo, drodzy Czytelnicy,

oddaję w Państwa ręce drugi w tym roku numer XXX tomu kwartalnika „Review of Medical Practice”. W aktualnym wydaniu prezentujemy Państwu wiele interesujących publikacji, a wśród nich m.in. opracowanie pod tytułem „The Anti-aging Properties of Metformin, Flozins, and GLP-1 Receptor Agonists: A Mini Review”. Insulina to hormon wytwarzany przez komórki beta wysp trzustkowych. Jej najważniejszą rolą jest zmniejszanie stężenia glukozy we krwi. Dzieje się to poprzez zwiększenie wychwytu glukozy przez mięśnie szkieletowe, wątrobę i tkankę tłuszczową, gdzie – to kolejna istotna funkcja insuliny – hamowana jest lipoliza, czyli rozpad tłuszczów. Problemy zaczynają się, gdy tkanki przestają być wrażliwe na działanie insuliny. Mówimy wówczas o insulinooporności (*insulin resistance* – IR). Nadmiar insuliny powoduje otyłość. To między innymi konsekwencją tego, że insulina nasila odkładanie tłuszczów w tkance tłuszczowej. Pojawienie się cukrzycy wyprzedza stan przedcukrzycowy, czyli nieprawidłową glikemię na czczo i/lub nieprawidłową tolerancję glukozy. Insulinooporność i cukrzyca typu 2 to poważne problemy zdrowotne, które w ostatnich latach stają się coraz bardziej powszechne na całym świecie. Insulinooporność to zaburzenie metaboliczne, które może mieć daleko idące konsekwencje dla zdrowia. Jest kluczowym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, która jest przewlekłą chorobą metaboliczną charakteryzującą się wysokim poziomem glukozy we krwi, wynikającym z insulinooporności oraz niewystarczającej produkcji insuliny przez trzustkę. Cukrzyca typu 2 i insulinooporność mogą prowadzić do wielu poważnych powikłań zdrowotnych, w tym do: chorób serca, nerek, problemów ze wzrokiem, neuropatii oraz problemów z gojeniem się ran.

Na całym świecie liczbę osób z insulinoopornością szacuje się na 10–30% populacji dorosłych, co oznacza setki milionów ludzi. Jest to schorzenie często związane z otyłością, nieprawidłową dietą oraz niską aktywnością fizyczną¹.

Jeśli chodzi o cukrzycę typu 2, to według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) w 2021 roku na cukrzycę chorowało 537 milionów dorosłych, co stanowi około 10,5% populacji dorosłych na świecie. Prognozy wskazują, że do 2030 roku liczba ta wzrośnie do 643 milionów, a do 2045 roku do 783 milionów².

W Polsce sytuacja jest również alarmująca. Szacuje się, że na cukrzycę typu 2 choruje około 3 milionów Polaków, a insulinooporność dotyczy wielu osób, chociaż dokładne dane są trudne do oszacowania z uwagi na brak jednoznacznych badań populacyjnych. Przewiduje się, że do 2030 roku co dziesiąty Polak będzie chorował na cukrzycę³.

Cukrzyca typu 2 i insulinooporność to globalne wyzwania zdrowotne, które wymagają wieloaspektowego podejścia. Edukacja na temat zdrowego stylu życia, poprawa dostępu do zdrowej żywności oraz promowanie aktywności fizycznej są kluczowe w walce z tymi problemami. Również odpowiednia polityka zdrowotna i kampanie społeczne mogą pomóc w ograniczeniu rozprzestrzenienia się tych chorób. Wczesne rozpoznanie, zmiana stylu życia oraz odpowiednie leczenie mogą pomóc w zapobieganiu powikłaniom oraz w poprawie jakości życia osób dotkniętych tymi problemami zdrowotnymi.

Pojawienie się na rynku inhibitorów SGLT2 (flozyn) oraz agonistów glukagonopodobnego peptydu 1 zrewolucjonizowało leczenie zarówno cukrzycy typu 2, jak i otyłości. Ich działanie kardio- i nefroprotekcyjne pozwoliło na skuteczne obniżenie ryzyka rozwoju powikłań i przedwczesnej śmierci pacjentów. W publikowanej pracy przedstawiamy mechanizmy, w których metformina, flozyny oraz analogi GLP-1 mogą wykazywać działanie spowalniające starzenie. Badania pokazują, że leki te mogą cofać zmiany zachodzące w tkance tłuszczowej spowodowane starzeniem. Redukują również nasilenie stanu zapalnego, stres oksydacyjny, poprawiają sprawność umysłową oraz pomagają w redukcji objawów w przebiegu choroby Parkinsona. Możliwe, że mają także wpływ na długość życia.

Z poważaniem

Redaktor Naczelna

dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska, prof. UŁa

¹ Narodowe Centrum Edukacji Żywieniowej

² Polskie Stowarzyszenie Diabetyków

³ Fundacja Opoka

Dear Readers,

I would like to present to you the second issue of this year's XXX volume of the quarterly Review of Medical Practice.

In the current issue, we present you with a number of interesting publications, including a study entitled 'The anti-aging properties of metformin, flozins, and GLP-1 receptor agonists: A mini review'. Insulin is a hormone produced by the beta cells of the pancreatic islets. Its most important role is to reduce blood glucose concentrations. This happens by increasing the uptake of glucose by skeletal muscle, liver and adipose tissue, where - this is another important function of insulin - it inhibits lipolysis, the breakdown of fats. Problems start when the tissues are no longer sensitive to insulin. We then speak of insulin resistance (IR). Excess insulin causes obesity. Among other things, this is a consequence of the fact that insulin increases the accumulation of fat in adipose tissue. The onset of diabetes is preceded by a pre-diabetic state, i.e. abnormal fasting glycaemia and/or abnormal glucose tolerance. Insulin resistance and type 2 diabetes are serious health problems that have become increasingly common worldwide in recent years. Insulin resistance is a metabolic disorder that can have far-reaching health consequences. Insulin resistance is a key risk factor for the development of type 2 diabetes, while type 2 diabetes is a chronic metabolic disease characterised by high blood glucose levels resulting from insulin resistance and insufficient insulin production by the pancreas. Type 2 diabetes and insulin resistance can lead to a number of serious health complications, including: heart disease, kidney disease, vision problems, neuropathy and problems with wound healing.

Worldwide, the number of people with insulin resistance is estimated to be 10-30% of the adult population, meaning hundreds of millions of people. It is a condition often associated with obesity, poor diet and low physical activity.

As for type 2 diabetes, according to the International Diabetes Federation (IDF), 537 million adults will have diabetes in 2021, representing approximately 10.5% of the global adult population. Projections indicate that this number will rise to 643 million by 2030 and 783 million by 2045.

In Poland, the situation is also alarming. It is estimated that about 3 million Poles suffer from type 2 diabetes and insulin resistance affects many people, although exact figures are difficult to estimate due to the lack of conclusive population-based studies. It is predicted that by 2030, one in ten Poles will have diabetes.

Type 2 diabetes and insulin resistance are global health challenges that require a multifaceted approach. Education about healthy lifestyles, improving access to healthy foods and promoting physical activity are key to combating these problems. Also, appropriate health policies and public campaigns can help to reduce the spread of these diseases. Early recognition, lifestyle changes and appropriate treatment can help prevent complications and improve the quality of life of those affected by these health problems.

The arrival on the market of SGLT2 inhibitors (flosins) and glucagon-like peptide 1 agonists has revolutionised the treatment of both type 2 diabetes and obesity. Their cardio- and nephroprotective effects have effectively reduced the risk of patients developing complications and premature death. In the published paper, we outline the mechanisms by which metformin, the phlazines and GLP-1 analogues may exhibit age-lowering effects. Studies show that these drugs can reverse the changes in adipose tissue caused by ageing. They also reduce inflammation, oxidative stress, improve mental performance and, in light of new research, help reduce symptoms in Parkinson's disease. Perhaps they can also contribute to life expectancy.

Yours sincerely

Editor-in-Chief

dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska, prof. UŁa



World mental health report

Transforming mental health for all

Copyright is a bundle of rights, such as the right to copy and the right to distribute, which are divisible and may be held by different parties. A licensor without all the rights should list those they have. For instance, a licensor who holds the performance rights to a recording of a song, but not the rights in the composition, should say so. Licensors should attempt to alert users of any rights held by others that may impact their ability to reuse the work.

4.2.2 The right to quality care

Everyone has a right to dignified, humane, responsive, acceptable, and decent care that respects their human rights. Yet too often people with mental health conditions are subject to some of the world's worst human rights abuses by the very health services responsible for their care.

From psychiatric hospitals all over the world there are reports of ill-treatment including physical, mental and sexual abuse, and neglect. People with mental health conditions may be arbitrarily confined in hospitals for years without reassessment of their medical status. They may be overmedicalized, given harmful or degrading treatments or routinely subjected to interventions without informed consent (22). In many countries, the poor conditions and infrastructure that are associated with psychiatric hospitals are also prevalent in nursing and care homes, rehabilitation centres, orphanages and overnight-stay facilities for traditional or spiritual healing of mental health conditions.

Many people in mental health institutions are shackled: locked away in small, prison-like cells with no human contact.

Many people with mental health conditions are shackled: locked away in small, prison-like cells with no human contact; or chained to their beds, unable to move for long periods of time (184). Large institutions especially are renown for degrading living conditions marked by overcrowding, unsanitary environments, un nourishing or insufficient meals and pervasive tobacco smoke (read Mrs BN's experience in Chapter 3) (22). Children are particularly vulnerable to the violence and neglect associated with institutional environments (see Box 4.3 Children in institutions). So too are older adults, with one out of ten staff in institutional settings

across high-income countries admitting to elder physical abuse over the past year (191).

Accordingly, there is a great need to transform mental health care to make it community-based (see Chapter 7 Restructuring and scaling up care for impact).

Maltreatment is not confined to institutional care. People with severe mental health conditions can find themselves hidden away by family members, chained or caged in the home, physically or sexually abused in prisons or subjected to violence in the community (192). Mental health outpatient care also often violates human rights, as evidenced by treatment that is routinely forced and purely biomedical, not addressing people's needs and rights for inclusion, social care and protection, among others. And while traditional healing can be highly supportive and meaningful to people, it can also involve abusive practices (134).

Those who experience abuse rarely have access to proper judicial mechanisms. In many countries, people with mental health conditions have little opportunity to raise complaints for ill-treatment or involuntary admission (193). Crimes committed against people with mental health conditions also frequently go undocumented because police or prosecutors have unfounded concerns about the victims' credibility as witnesses.

Ill-treatment and abuse cause psychosocial disability, impede people's recovery and often worsen their mental health condition. Any transformation towards community-based mental health care must address human rights violations.

Stronger rights in mental health care

Preventing ill-treatment and abuse in mental health services requires a mix of strategies designed to shift attitudes, strengthen rights

EVIDENCE

BOX 4.3

Children in institutions

An estimated 5.4 million children live in institutional care around the world, many of whom have mental health conditions.

Many institutions for children are unregistered, making monitoring almost impossible. They often provide environments that are neglectful and more abusive than they are caring. Children often live far from home and spend their days in overcrowded rooms, rarely interacting with staff, family members or other children. Many of the buildings are poorly maintained and have insanitary washing facilities and poor sleeping conditions. Children are often inadequately clothed, malnourished, inappropriately medicated and physically restrained. In many institutions, violence is pervasive.

Institutionalization often harms children's mental and physical health. Children in institutions are more likely to have mental health conditions than

children brought up in the community, including higher rates of aggressive behaviour, depression and anxiety, bedwetting, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder. They are more likely to have problems with antisocial conduct, social competence and play. And they often experience attachment difficulties too.

A lack of general check-ups and immunizations also means that childhood diseases are more common among institutionalized children than in the general population; and death rates are far higher.

A transformation in mental health that shifts the care of children with psychosocial disabilities away from institutions towards community services and support will not only ensure that human rights are respected in line with the CRPD and other international frameworks but will also lead to better health and development outcomes for children in care.

Sources: Desmond et al, 2020 (194); WHO, 2015 (195); UNICEF, 2021 (4).

and reshape care environments (23). While combatting stigma is important, other tools and tactics are key to eliminate ill-treatment and uphold human rights. These include:

- rights-based laws and policies;
- development and scaling up of rights- and community-based services that are people-centred and recovery-oriented;
- monitoring and evaluation of mental health services;
- active participation of people with lived experience of mental health conditions in

decision-making processes, monitoring mechanisms, design and delivery of services;

- appropriate training for mental health professionals to address stigma and discrimination and to build capacity on the rights of persons with mental health conditions; and
- reporting on rights-based policy to global conventions (see [Box 4.4 WHO QualityRights](#)).

In all cases, providing accountability and redress mechanisms to record, prevent and respond to human rights abuses is important. In some countries, the office of the ombudsperson or

TOOL

BOX 4.4

WHO QualityRights

QualityRights is a global initiative designed to improve the quality of care in mental health and related services and to promote the rights of people with psychosocial, intellectual and cognitive disabilities. The initiative works at the ground level to directly change attitudes and practices, as well as through policy to create sustainable change.

The initiative covers the following areas of work:

- capacity building to combat stigma and discrimination and promote human rights and recovery;
- creating community-based, person-centred and recovery-oriented services that respect and promote human rights;
- improving the quality of care and human rights conditions in mental health and related services;
- supporting civil society movements and people with lived experience to undertake advocacy and influence policy-making; and
- reforming laws and policies in line with the CRPD and other international standards.

Across all areas of work, QualityRights develops and deploys a diverse range of training materials, toolkits, technical support and practical guidance to support a human rights and recovery approach to mental health. Combined, these resources are designed to help advance mental health, eliminate stigma and promote inclusion. They aim to build knowledge and

skills among mental health practitioners, service users and others, for example on how to end coercive practices such as seclusion and restraint and how to respect people's will and preferences. There is also guidance on peer support and advocacy for mental health, as well as a transformation toolkit for reshaping services to better promote human rights.

The initiative also provides QualityRights e-training on mental health, recovery and community inclusion for health workers, policy-makers, carers, community members and people with lived experience. The e-training covers how to support a person's own mental health and that of others, and how to promote human rights to help tackle stigma, discrimination, abuses and coercion experienced by people with mental health conditions. The QualityRights e-training has been launched globally, making it available to all people in all countries. In Ghana, where it has been ongoing since March 2019, more than 21 000 people had successfully completed the online QualityRights training by May 2022.

A 2019 evaluation showed important and positive shifts in attitudes towards human rights among participants completing the QualityRights e-training, including on the right to legal capacity, informed consent, ending coercive practices and community inclusion.

Sources: WHO, 2022 (196); WHO, 2019 (197); WHO, 2019 (184); Funk et al, 2021 (198).

Access the WHO QualityRights e-training at: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/policy-law-rights/qr-e-training>.

similar structure – a public official or entity appointed by, but at arm’s length from, the national government or parliament – provides an important source of information, mediation and redress.

4.2.3 Autonomy in health decision-making

Being able to make decisions about one’s life – including the right to choose one’s own mental health care – is key to a person’s autonomy and personhood.

The CRPD commits countries to recognizing that people with mental health conditions enjoy legal capacity on an equal basis with everyone else. And yet involuntary hospital admissions, and care against the wishes of someone experiencing a mental health condition, are routinely and widely practiced across the world, facilitated by laws and practices that give guardians of people with mental health conditions extensive substitute decision-making powers. Today, in all countries, decisions made by clinicians or other officials can legally supersede the preference of individuals with mental health conditions, which can lead to them being detained against their will and forced to have treatment.

The use of involuntary admission and treatment remains the subject of concern and debate among and between service users and professionals (199, 200, 201, 202). Laws on substitute decision-making and coercive care are typically intended to safeguard the interests and well-being of affected people and people in their communities. But they do restrict people’s ability to choose where to live, how to manage their finances or what medical treatment to accept. Through substitute decision-making, people experiencing mental health conditions lose their rights to informed consent, confidentiality, privacy and communication with family members.

Frequently, people end up in institutions and exposed to seclusion or restraint. Involuntary admission can lead to horrific experiences (read [Sandra’s experience](#)). And fear of coercion can stop people from seeking help when they experience mental health problems.

Changing the paradigm: supported decision making

Evidence and experience suggest that there are many strategies available for reducing involuntary admission and coercive treatment in mental health care. Staff training and integrated care are both effective interventions (203, 204). So too is using supported decision-making as an alternative to substitute decision-making, guardianship or other processes that exclude or go against the involvement and will of the person affected (205).

Supported decision-making is about supporting people to exercise their own choices about their lives, including about their mental health care.

In supported decision-making, the person with a mental health condition chooses someone or a network of people who they trust to serve as their supporter. The person with a mental health condition is always the decision-maker; the supporter is available to discuss the issues, options or choices when necessary and communicates the will and preferences of the person if they are unable to do so themselves.

Supported decision-making is about supporting people to exercise their own choices about their lives.

In practice, supported decision-making can take many forms and includes support organizations and networks, advanced plans and provisions, independent advocates, peer support and personal assistance. It can be done through a legal document, for example an advance directive that specifies what actions should be taken for a person if they are no longer able

NARRATIVE

Twelve hospital admissions; only one was my choice

Sandra's experience

Pinned down by policemen and paramedics. Gagged and handcuffed like a criminal as I was knocked unconscious by a medical cocktail. Waking up not knowing where I am, clothes off in what feels like a prison. My crime? At worst, being loud, antagonistic and manic. My life sentence? Bipolar disorder. This was the first of my eleven involuntary hospital admissions. I was literally stripped of any semblance of human rights or dignity. And it was terrifying.

I was given my diagnosis and some meds and sent home, confused and already falling into depression. Empty and emotionless I was also feeling the side effects of the medication – severe parkinsonism, akathisia and tremors.

A year on. Boom! Mania. I was out of control. My family was worried. Involuntary hospital admission number two. At least the staff treated me with care and compassion. No restraints this time. Human kindness and empathy go a long way. New meds and on I go.

Two years later I am in denial about having a mental health condition and default on my medication. Relapse. Involuntary admission number three. Back in restraints. I'm told this is the end of the line. If I

don't get it together here, I will go into placement where my family won't be allowed to see me. Worse than prison. Eventually I'm discharged.

Four years on. My marriage is falling apart and so am I. Involuntary admission number four. Restrained and intravenously injected with what feels like boiling water through my veins. A new side effect emerges and I get stroke-like symptoms every time I have a 'knock out' injection.

Over the next four years I was involuntarily hospitalized seven times, including three times in a single fortnight. New meds and a new side-effect: sleep paralysis.

My twelfth and last admission was different. It was my choice. Voluntary. Acceptance that I needed help. More than help, I wanted support. My psychiatrist was stern but also patient and empathetic. She believed in my life and I felt she truly had my best interests at heart. My medication is finally on point.

I fell time and again to find my own way back up. I will continue trying and learning and, for effort alone, I will always succeed.

Sandra Ferreira, South Africa



to make decisions for themselves because of illness or incapacity. Or it can be less formal, for example involving personal supporters who are trusted contacts of the person involved.

In all cases, supported decision-making:

- respects the rights and wishes of the person;
- does not advance the interests of others;
- does not attempt to influence the person to make decisions they do not want to make;
- provides the level of support requested by the person; and
- is used for as short or long a time as the person requests it.

Pockets of supported decision-making can be found all over the world, including in the Americas, Europe, South-East Asia and the Western Pacific.

In the past five years Colombia, India, Peru and the Philippines have all passed legislation to remove barriers to legal capacity and recognize the role of supported decision-making in the context of mental health services (23).

In South America, where a number of countries are making progress in supported decision-making, programmes often rely on informal support mechanisms provided through civil society organizations, including organizations of persons with lived experience (see [Box 4.5 Supported decision-making in South America](#)). While there is still much to be learned in how to implement supported decision-making in different treatment and resource situations, it is clear that investment and transformation in mental health must include advancing supported decision-making.



CASE STUDY

BOX 4.5

Supported decision-making in South America**Argentina: drawing on day-to-day life for support**

In 2017–2018, Argentina's *Persons with Disabilities: The Exercise of Their Legal Capacity and Decision-making* pilot project used participants' daily experience of psychosocial and intellectual disabilities to identify and critically analyse support systems for decision-making. Participants used person-centred planning to identify support individuals and networks (as well as limitations) in their day-to-day life.

The project evaluation stressed the need for a flexible and dynamic toolbox of support and identified the role of organizational structures for designing supported decision-making.

Colombia: planning for life

Colombia's *Supported Decision Making and Community Life* pilot project in 2015–2016 built a personalized support system to build capacity for decision-making, improved relationships and independent living. Participants used life-planning

tools to develop a map of networks that they could draw on for support; and created a personalized booklet describing their goals, dreams, and basic preferences.

Qualitative interviews and observation of participants revealed that some individuals were empowered to make their voices heard, and that families adjusted their approach to support.

Peru: engaging individuals, groups and whole communities

In 2016–2018, the *Support Networks for Decision Making and Community Life* pilot project used one-to-one planning and counselling as well as group workshops, peer support, family meetings and broader stakeholder mapping and outreach to promote decision-making support networks.

Participants reported feeling empowered through greater knowledge.

Source: Vásquez et al, 2021 (206).

Engaging and empowering people with lived experience

Valuing the insight of people with lived experience of mental health conditions, and giving them voice, choice and influence in multiple aspects of the mental health care system, is a vital step towards transforming mental health worldwide.

People with lived experience may have survived human rights abuses by mental health services, and as such they have much insight into how mental health services can fail people. They can be powerful advocates for people-centred, recovery-oriented, human rights-based mental health care and for policy and legislation that protects their rights.

Empowerment gives people with lived experience better understanding and control over their lives (207). It requires governments, employers, educational institutions, nongovernmental organizations and members of the public to remove barriers that may hinder full and effective participation in society for people with lived experience of mental health conditions.

Over recent decades there has been a progressive shift towards service users and their carers having greater involvement at different levels within the mental health system.

- **Personal level:** involvement in one's own health care planning, assessment and management, for example through shared decision-making, advanced planning, supported self-management and person-centred recovery approaches to care.
- **Community level:** involvement in local service planning, delivery, monitoring and evaluation, advocacy, public awareness campaigns (especially to reduce stigma), and training for mental health staff and others.
- **Strategic level:** participation in shaping mental health policy, plans and laws, service monitoring and research.

Participatory approaches are key to implementing UHC (208). Yet they are still infrequently applied to mental health care in many countries. The growth in participatory processes for people with lived experience has mainly taken place in high-income countries (209). Only a third of middle-income countries – and just 16% of low-income ones – have a formal mechanism in place for involving service user associations in the mental health system (5).

There are varying degrees of participation, from being consulted to joint decision-making; and from being involved in service-delivery to user-led services. Whatever the level of involvement, it is important that participation is not tokenistic; and that the views of people with lived experience are fully considered and

valued in policy and practice. This requires time. In all cases, provisions should be made to ensure individuals are adequately supported throughout the participatory process.

Positive partnerships for care

Empowering people to have control over their life and mental health care instils personal dignity, value and respect. It can increase self-esteem and confidence. It also gives people a level of choice and autonomy they may not have received otherwise.

At the same time, meaningful engagement of people with lived experience builds service providers' understanding of what it's like to have a mental

health condition; it can help challenge assumptions and increase the level of trust between them and service users.

The potential result is better therapeutic relationships and more equal, collaborative and effective partnerships of care. Individuals and health care providers can work together to map out the options for care and select those that are most appropriate and acceptable to the individual (see [section 7.1.1 Putting people first](#)).

All this contributes positively towards a person's recovery and quality of life (read [Alexandra's experience](#)).

NARRATIVE

Autonomy was the key to my recovery

Alexandra's experience

Receiving autonomy over my mental health care was the greatest contributor to my recovery. I was diagnosed with a mental illness when I was seven. Throughout my childhood and adolescence, I had no say in my own recovery: my own ideas of what would work well for me were often dismissed. This lack of autonomy eroded my already-low self-esteem and worsened my mental illness.

I remember walking into my current therapist's office at the age of nineteen. I was a shell of an individual. Years of being forced into specific care pathways and bubble-wrapped by caring adults had shattered my confidence. I barely believed I was capable of making basic decisions, let alone helping myself. But this



therapist was different: she saw me as a person rather than my mental illness. She asked me about interests, wanted to know my work style, and was eager to work together to construct a pathway to mental well-being.

We started small, but with her guidance, I gradually gained the confidence to make complex decisions about my health and well-being. Her willingness to collaborate with me, create care plans that suited me as an individual, while still giving me the space to make autonomous decisions, helped me build the confidence to thrive not only mentally, but in all other areas of my life. To this day, I attribute my recovery to her collaborative nature.

Alexandra M Schuster, United Kingdom

Social contact for better care

Social contact strategies that engage people with lived experience are the evidence-based way of reducing stigma in the community (see [section 4.2.1 Action against stigma and discrimination: Stopping stigma](#)). They are also important for reducing stigma among service providers. Stigma among primary care providers likely contributes to low rates of detection of mental health conditions in primary care.

A pilot study in Nepal suggests that involving people with lived experience as co-facilitators in mhGAP training programmes for primary care workers may be effective in reducing stigma (210). Interestingly, the study also found that primary care workers who are co-trained by people with lived experience may be more likely to diagnose mental health conditions accurately.

Networks to enable engagement

Peer-led networks and organizations have a key role in enabling people with lived experience to engage with their care. Networks can be a vital source of mutual support for mental health service users. And they often also supply encouragement, resources and formal infrastructure for the systemic advocacy and self-advocacy that is needed to facilitate change.

Through peer-led organizations, people with lived experience have helped educate communities,

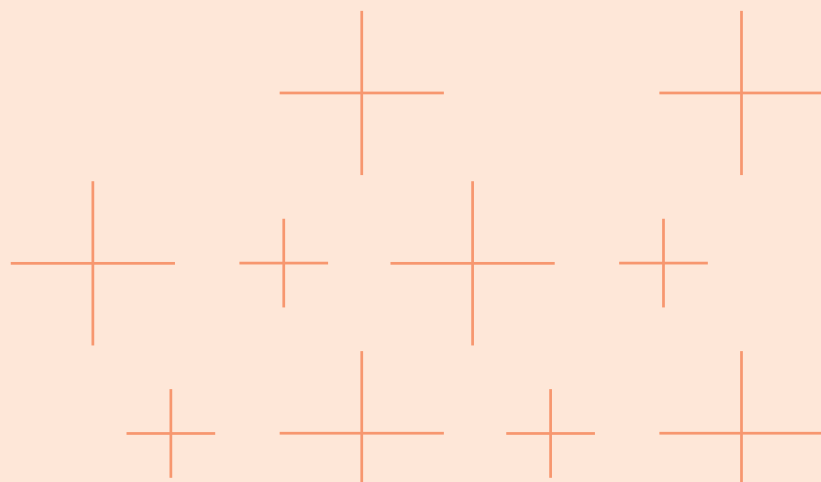
inform and influence policy-makers, denounce stigma and discrimination and fight for improved services and legal rights (211).

During the COVID-19 pandemic, peer-led organizations have been particularly valuable in giving voice to people with lived experience. The Global Mental Health Peer Network (GMHPN) and partners, for example, surveyed people with lived experience on the psychosocial consequences of the pandemic and advocated for greater equality and equity in the pandemic response (212). At a national level, user organizations have stepped in to provide extra support services: for example, the Psychiatric Disability Organization Kenya offers psychosocial support for prison staff (7).

The *Comprehensive mental health action plan 2013–2030* calls for action that helps organizations of persons with mental health conditions to participate in reorganizing, delivering, and evaluating and monitoring services. In practice, supporting these organizations may include, for example, efforts to:

- encourage their creation;
- build their capacity to effectively advocate for human rights;
- establish mechanisms to ensure their full participation in policy-making;
- involve them in monitoring and evaluating mental health services; and
- include them in capacity-building efforts for stakeholders.

For more information on supporting the participation of people with lived experience in directing and delivering services, see: www.who.int/publications/i/item/who-qualityrights-guidance-and-training-tools.



4.3 Enabling social and economic development

Mental health is an essential, if often neglected, issue in social policy and economic development. Poor mental health puts a brake on development by reducing productivity, straining social relationships and compounding cycles of poverty and disadvantage. Conversely, when people are physically and mentally healthy, and reside or work in mentally healthy environments, they can study or work productively and contribute to their communities, to the benefit of all.

Growing evidence shows that transforming the mental health agenda requires not only enhanced access to quality services and care. It also

requires greater attention to, and investment in addressing, the underlying social and economic realities of life that shape people's mental health. Countries are already committed to addressing these realities through the SDGs of the 2030 Agenda for Sustainable Development. The links between mental health and the SDGs are complex and, in many cases, bidirectional (see [Table 4.3](#)). Progress towards achieving the SDGs has the potential to promote and protect mental health (15). At the same time, improved health outcomes, including mental health outcomes, are important to realizing the SDGs' full ambition.



TABLE 4.3

Mental health is linked to each of the SDGs

SDG	LINKS WITH MENTAL HEALTH
1 No poverty	<ul style="list-style-type: none"> Mental health conditions are closely linked to poverty in a vicious cycle of disadvantage.
2 Zero hunger	<ul style="list-style-type: none"> Poor nutrition impairs cognitive and emotional development in children. Food insecurity increases the risk of mental health conditions in adults.
3 Good health and well-being	<ul style="list-style-type: none"> Mental health is an integral part of general health and well-being.
4 Quality education	<ul style="list-style-type: none"> Mental health is important for learning; and learning environments are key determinants of mental health. People with mental health conditions experience barriers in accessing education.
5 Gender equality	<ul style="list-style-type: none"> Inequity and gender-based violence are risk factors for mental health conditions.
6 Clean water and sanitation	<ul style="list-style-type: none"> Socioeconomic deprivation and poor access to facilities creates multiple life stressors and is linked with a range of mental health conditions.
7 Affordable and clean energy	
8 Decent work and economic growth	<ul style="list-style-type: none"> Work practices and environments are determinants of mental health. People with mental health conditions experience barriers in accessing decent work.
9 Industry, innovation and infrastructure	<ul style="list-style-type: none"> Employment and economic growth is an important protective factor against mental health conditions.
10 Reduced inequalities	<ul style="list-style-type: none"> Discrimination and inequitable treatment of people with mental health conditions is pervasive and causes psychological stress.
11 Sustainable cities and communities	<ul style="list-style-type: none"> Well-planned urbanization can benefit mental health through improved access to work, education and housing as well as safe environments and green spaces. Exposure to community-level violence is a risk factor for mental health conditions.
12 Responsible consumption and production	<ul style="list-style-type: none"> Socioeconomic deprivation and poor access to resources are linked to a range of mental health conditions.
13 Climate action	<ul style="list-style-type: none"> Climate change and environmental events cause human suffering and can undermine mental health.
14 Life below water	<ul style="list-style-type: none"> The availability of natural resources on land and at sea impacts people's health, including their mental health.
15 Life on land	
16 Peace, justice, and strong institutions	<ul style="list-style-type: none"> Conflict and violence is a major threat to mental health, while mental health may contribute to reduced violence.
17 Partnerships for the goals	<ul style="list-style-type: none"> Mental health is a universal concern. Lessons from mental health partnerships can be applied to the SDG agenda.

Source: Lund et al, 2018 (52).

A holistic approach to mental health promotion, protection, care and recovery provides for greater equality of opportunity (with respect to education, income and social inclusion) as well as service access, especially for those exposed to or living in precarious or vulnerable situations.

In short, the benefits of better mental health extend beyond psychological well-being itself, from social equity and inclusion to economic growth and prosperity.

4.3.1 Social equality and inclusion

As discussed in [Chapter 2 Principles and drivers in public mental health](#), our mental well-being is constantly being shaped and re-shaped by the environment in which we find ourselves. Someone whose life is marked by diminishing opportunities, social exclusion and economic insecurity will have a different mental health trajectory to that of someone who grew up in, and continues to have, a stable, supportive home, work and social environment. Analyses in Europe reveal that, on average, men and women living on the lowest incomes are twice as likely to report poor mental health compared with those with the highest incomes (213).

Accordingly, a key requirement for successful mental health transformation at the population level is to reduce or eliminate local and national disparities or inequalities as they relate to mental health. This is a goal in itself and the benefits of successful action against such inequalities can be added to the case for investing in mental health.

The *Comprehensive mental health action plan 2013–2030* identifies implementation options for addressing disparities; and these were further highlighted by the World Mental Health Day in 2021, the theme of which was “Mental Health in an Unequal World” (214). Proposed strategies include actions against interpersonal violence, inimical immigration policies and

racism; and actions for child protection, decent working conditions and social inclusion.

Addressing disparities requires a major step up in multisectoral action to address the social and structural determinants of mental health to achieve social justice (see [section 6.1.3 Making structural changes for mental health](#)). It requires a transformation in the social exclusion of people with mental health conditions, who are often denied basic social and civil rights (see [section 4.2.1 Action against stigma and discrimination](#)).

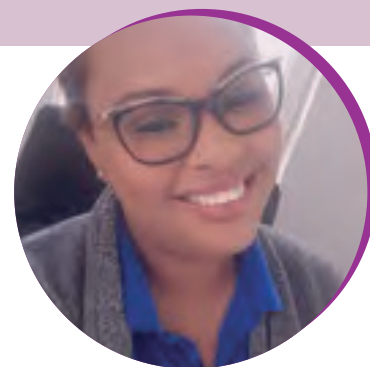
It also requires a transformation in access to care to ensure that mental health services are available to all people in society, at all stages of life. Too often, services focus on adults to the neglect of services for children, adolescents and older people. Gender differences need to be considered in every area of mental health intervention, with special attention paid to survivors of gender-based violence and to gender-identity minorities, who often find mental health services discriminatory (read [Kat’s experience](#)).

Other priority groups identified by the *Comprehensive mental health action plan 2013–2030* include homeless people and people in the criminal justice system or in detention, as well as: asylum seekers, refugees and irregular migrants; marginalized ethnic groups, including indigenous people; people with physical and intellectual disabilities; and people affected by complex emergencies. Interventions and support targeted at these groups can help reduce existing inequalities and promote social inclusion, thereby contributing to ensuring interventions to support mental health are universal, yet are calibrated proportionately to the level of disadvantage (proportionate universalism) (215).

In all cases, reaching people living in vulnerable conditions requires mental health (and other) services to be more accessible, closely coordinated with social care and widely known about. Experience suggests that

NARRATIVE

Reforming mental health care for the LGBTIQ+ community



Kat's experience

When I engage with my country's mental health system, I apply filters to my sexuality. Each time I filter out my sexuality, I feel like I've taken several steps backward in my recovery. But I do it because I have experienced homophobic comments and lack of understanding.

My experiences of discrimination have made me outspoken about the need to reform our mental health systems for the LGBTIQ+ community. Our mental health systems must acknowledge the harm they caused, for reformation to begin. The decision to include certain sexualities in international disease classifications, for example, created untold damage. Many countries, including my own, have continued to embrace these classifications. Although some no longer exist in updated publications, the effects of international discriminating policies and diagnoses still linger, particularly in countries where LGBTIQ+ persons have few or no rights.

Beyond acknowledging the harm done, we need equitable action that removes stigma, for example updating Trinidad and Tobago's Mental Health Act of 1975 to include the need for equitable service delivery for LGBTIQ+ persons. Developing and enforcing zero discrimination policies that help the mental health workforce unpack biases will also help bring about much-needed change.

Additionally, investing in the mental health workforce so that more people in the LGBTIQ+ community are educated in mental health and hired as mental health professionals can help foster a safer mental health system. Further, reshaping our systems to include peer supporters, especially from the LGBTIQ+ community, can ensure that those on their recovery journey are supported by others with similar experiences.

Most importantly, it is time to truly practice the words "nothing for us without us" and give the LGBTIQ+ community – especially those with lived experience of mental health conditions – an equal role in shaping our mental health system from policy development to service delivery. Those with lived experiences can point out what works in our systems because we have engaged with these systems for years. We can also point practitioners towards better solutions. We need to encourage meaningful collaboration between LGBTIQ+ persons with mental health conditions and traditional mental health professionals.

Lived experiences must begin taking priority, especially LGBTIQ+ experiences.

Kat McIntosh, Trinidad and Tobago

reaching marginalized groups of long-term unemployed, street sex workers, refugees, irregular migrants, and homeless people can be achieved by establishing outreach programmes, integrating mental health into general health care, coordinating social and health care and disseminating information to both individuals and practitioners (47). A sound organization of mental health services – as described in [Chapter 7 Restructuring and scaling up care for impact](#) – is instrumental in reaching marginalized people.

4.3.2 Economic benefits

The economic implications of diminished mental health are enormous and extend far beyond the direct costs of treatment (see [section 3.2 Economic consequences](#)).

Good mental health enables people to work productively and realize their full potential. Conversely, poor mental health interferes with people's ability to work, study and learn new skills. It holds back children's educational attainment which can impact future employment prospects. Meanwhile, adults living with mental health conditions may find that they are not able to work, or cannot work as well as usual, often for extended periods of time. Carers may be similarly affected.

A survey on household costs associated with mental health conditions in six countries across sub-Saharan Africa and South Asia found that households where someone had a mental health condition were economically worse off than control households. For example, they had lower housing standards, lower household income, fewer assets, and higher health care expenditures (216).

Work losses not only affect individual and household abilities to earn a living but also contribute to wider societal costs through increased unemployment and welfare needs, lost productivity, workplace accidents and reduced taxation revenue.

Researchers estimate that 12 billion productive work days are lost every year to depression and anxiety alone, at a cost of nearly US\$ 1 trillion (217). This includes days lost to absenteeism, presenteeism (when people go to work but underperform) and staff turnover.

Reducing individual, community and structural risks to mental health while simultaneously increasing access to effective care not only improves well-being and social functioning but also leads to a range of economic benefits for affected individuals and their households. Such action can improve participation in, and productivity at, work and school, reduce time spent on informal caregiving, reduce demand for health and welfare services, and increase the potential for savings or investment (see [Fig. 4.2](#)). A recent systematic review found that most of the mental health interventions assessed led to improved economic outcomes, mainly in relation to education and employment (218).

Businesses and the wider economy also stand to benefit from investment in improved mental health through greater participation in the labour market and higher productivity, both of which serve to improve a company's bottom line. A study with ten companies in Canada showed that workplace mental health programmes can deliver a positive return on investment within three years (219). For governments too, investing in the population's mental health can lead to savings in welfare support: a recent analysis from Denmark showed that an increase in mental well-being was associated with lower health care costs and sickness benefit transfers (220).

12 billion work days
are lost every year to
depression and anxiety.

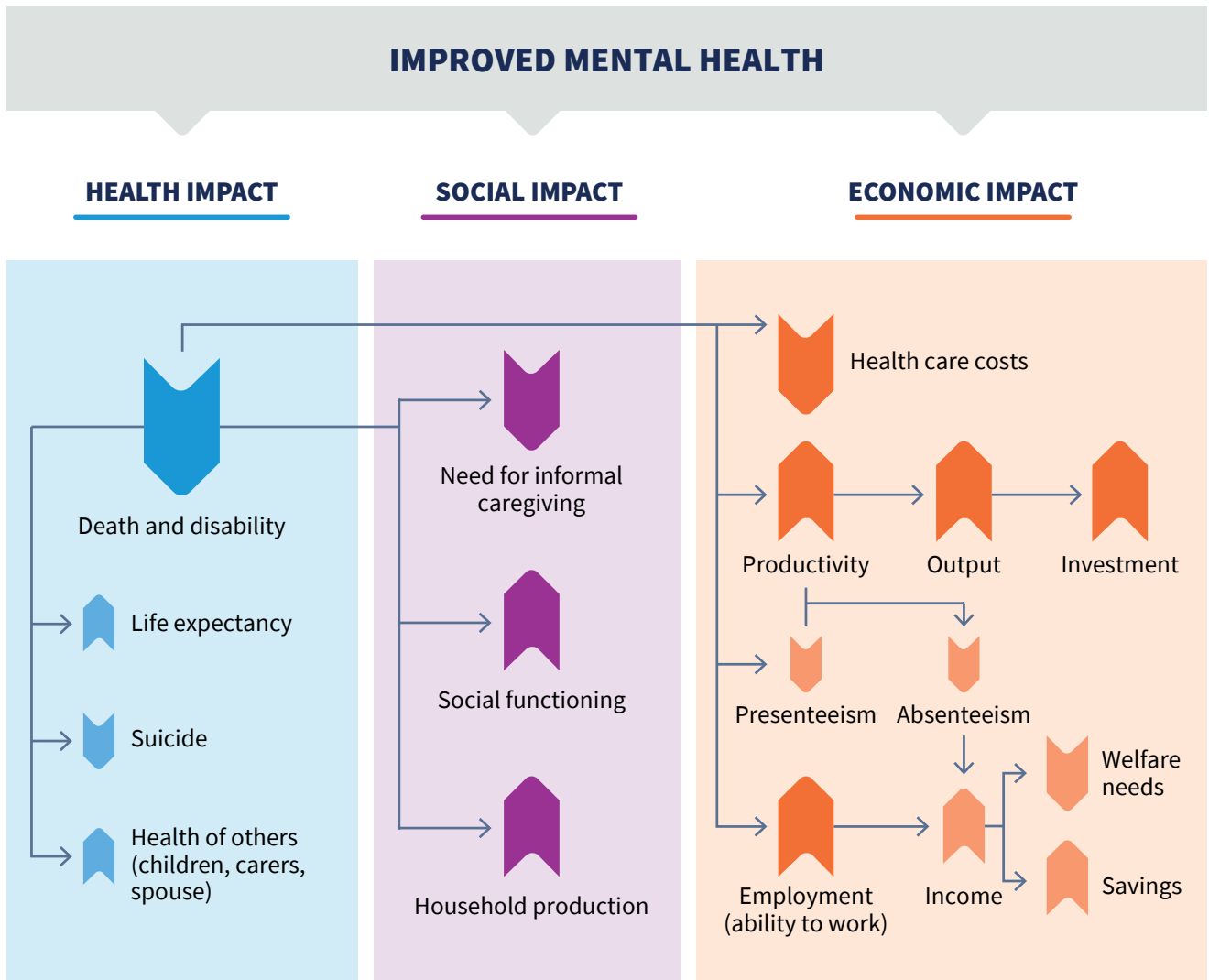
Economic value and efficiency

The costs and cost-effectiveness of treating mental health conditions have become a very important part of discussions about whether and why countries should invest in mental health.

Accumulated evidence shows that there is a core set of cost-effective interventions for priority conditions that are also feasible, affordable and appropriate even for resource-poor settings.

FIG. 4.2

Some of the potential social and economic benefits of investing in mental health



Source: adapted from WHO and UNDP, 2021 (221).

WHO’s menu of cost-effective interventions for mental health identifies a selection of mental health interventions for which cost-effectiveness information is available (222). At a population level, the menu identifies universal and indicated school-based social and emotional learning programmes and regulatory bans on highly

hazardous pesticides (which are commonly used in suicides in several LMICs) as cost-effective and affordable population-based interventions (see Chapter 6 Promotion and prevention for change) (222). At the individual level, the menu lists a range of cost-effective clinical interventions, which are also included in the WHO

5 to 1 benefit to cost ratio for scaling up treatment for depression and anxiety

UHC compendium (see [section 5.1.3 Evidence to inform policy and practice](#)). Of course, cost-effectiveness alone cannot provide the basis for priority setting and WHO's menu stresses the importance of human rights and equity when selecting mental health interventions.

The returns on investment for clinical interventions can be substantial, especially for depression and anxiety. For example, one global modelling study carried out for 36 large countries indicates that a linear increase in treatment coverage between 2016 and 2030 could secure 43 million extra years of healthy life, at a value of US\$ 310 billion, and generate a further US\$ 399 billion in productivity gains (217). With the cost of scaling up treatment estimated at US\$ 147 billion, this provides a benefit cost ratio of five to one (see [Fig. 4.3](#)). The highest rewards for investing in depression are predicted in lower-middle-income countries (217).

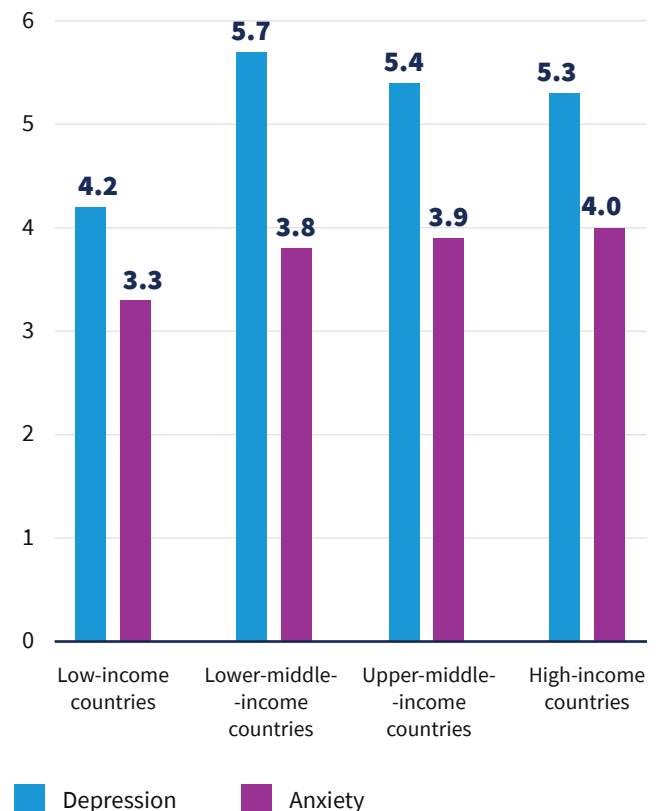
Other modelling studies show that integrated mental health packages that combine multiple interventions for promotion, prevention and care can bring significant and large-scale returns, especially when productivity gains and the value of wider social benefits are considered (see [Table 4.4](#)).

In South Asia and sub-Saharan Africa, the cost of scaling up delivery of an integrated package for epilepsy, depression, bipolar disorder, schizophrenia and heavy alcohol use has been calculated at US\$ 3–4 per capita. The return on that investment is estimated at 500–1 000 healthy years of life for every million dollars spent (223).

Elsewhere, the cost of implementing a care package in non-specialist settings has been estimated to be even lower. Studies in Ethiopia, India, Nepal, South Africa and Uganda calculate it to be less than US\$ 1 per capita. These studies suggest that, over a ten-year scale-up period, the additional amount that would need to be invested each year is less than US\$ 0.10 per capita (224).

FIG. 4.3.





Returns to investment in scaling up treatment for depression and anxiety (benefit to cost ratios)



Source: Chisholm et al, 2016 (217).

TABLE 4.4

Investing in mental health delivers significant returns

CASE STUDY	MODELLED BENEFITS OF INVESTMENT
 <p>JAMAICA Investment: US\$ 115 million to scale up treatment for depression, anxiety and psychosis 2015–2030</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Increased coverage of psychosocial treatment from 15% to 50%. • Overall benefits of more than US\$ 434 million to the economy, including productivity gains and the value of wider social benefits. • Return on investment of more than five to one for clinical treatment of anxiety and depression.
 <p>PHILIPPINES Investment: US\$ 2.7 billion (US\$ 2.57 per capita per year) for integrated package of promotion, prevention and care over ten years</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Universal school-based social and emotional learning interventions to prevent depression and suicide are predicted to have the highest return on investment, resulting in US\$ 9.5 for every US\$ 1 invested. • Other predicted high return investments include scaled-up treatment of epilepsy (6.6 to 1) and depression (5.3 to 1).
 <p>SOUTH AFRICA Investment: 9% of projected budget in 2035 to scale up interventions for common and severe mental health conditions, epilepsy, dementia, and alcohol and drug use disorders</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Highest returns predicted for scaled-up treatment of perinatal, adult and childhood depression, with returns of 4.7, 4 and 3.6 respectively. • By the end of the scale-up period, approximately 2.2 million years of healthy life would be restored, with close to 2.5 million prevalent cases averted and more than 44 000 deaths avoided. • Overall savings for psychosis and dementia did not exceed costs of scale up, but health and human rights benefits were enormous.
 <p>UZBEKISTAN Investment: US\$ 398 million 2021–2030 to scale up evidence-based interventions for common and severe mental health conditions as well as epilepsy and alcohol use disorders</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Projected benefits of US\$ 382 million in restored productivity plus improvements in health itself that were valued at US\$ 701 million. • Scaled-up treatment of epilepsy, treatment of depression, and universal, school-based social and emotional learning interventions to prevent depression and suicide, offer the highest returns on investment in terms of restored productivity, and a gain of US\$ 8.7, 3.4, 3.0 respectively, for every US\$ 1 invested.

Sources: PAHO, 2019 (225); WHO Regional Office for the Western Pacific, 2021 (226); Besada et al, 2021 (227); WHO Regional Office for Europe, 2021 (228).



Światowy raport o zdrowiu psychicznym

**Powszechny dostęp
do zdrowia psychicznego**

World mental health report: transforming mental health for all. © Światowa Organizacja Zdrowia 2022. Niektóre prawas-
trzeżone. Ta praca jest dostępna na licencji Creative Commons-Uznanie autorstwa-Użycie niekomercyjne- licencja IGO 3.0 (CC
BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>). „Tłumaczenie to nie zostało stworzone przez Świ-
atową Organizację Zdrowia (WHO). WHO nie ponosi odpowiedzialności za treść lub dokładność tego tłumaczenia. Oryginalna
wersja angielska jest wersją wiążącą i autentyczną”. Zarówno tekst oryginalny, jak również tłumaczenie na język polski uległo
zmianie redakcyjnej poprzez pominięcie treści niestanowiących merytorycznej części raportu. Tekst źródłowy oryginalny ISBN
978-92-4-004933-8 (electronic version) HYPERLINK “<https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338%5b>”<https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338> [dostęp na dzień 27.09.2022 r.] Światowa Organizacja Zdrowia.

4.2.2 Prawo do opieki wysokiej jakości

Każdy ma prawo do godnej, humanitarnej, responsywnej, akceptowalnej i godnej opieki, która szanuje prawa człowieka. Niemniej jednak osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego zbyt często padają ofiarą jednych z najgorszych na świecie przypadków łamania praw człowieka przez te same służby zdrowia, które są odpowiedzialne za opiekę nad nimi.

Ze szpitali psychiatrycznych na całym świecie napływają doniesienia o maltretowaniu, w tym fizycznym, psychicznym znęcaniu się i nadużyciach seksualnych, oraz o zaniedbywaniu pacjentów. Osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego mogą być arbitralnie przetrzymywane w szpitalach przez lata bez ponownej oceny ich stanu psychicznego. Mogą dostawać zbyt duże dawki leków, być poddawane szkodliwym lub poniżającym zabiegom lub – rutynowo – działaniom bez ich wyraźnej zgody (22). W wielu krajach złe warunki życia i infrastruktura, kojarzone ze szpitalami psychiatrycznymi, występują często także w domach opieki, ośrodkach rehabilitacyjnych, domach dziecka oraz obiektach noclegowych do tradycyjnego lub duchowego leczenia zaburzeń zdrowia psychicznego.

Wiele osób przebywających w instytucjach psychiatrycznych jest przykutych łańcuchami, zamkniętych w małych celach przypominających więzienie, pozbawionych kontaktu z innymi ludźmi.

Wielu ludzi z zaburzeniami zdrowia psychicznego jest przykutych łańcuchami, zamkniętych w małych celach przypominających więzienia. Są oni przywiązani do łóżek, niezdolni do poruszania się przez długi czas, a także pozbawieni kontaktu z innymi ludźmi (184). Przede wszystkim duże placówki styną z upokarzających warunków życia, które cechują się przeludnieniem i niehigienicznym otoczeniem, oraz z pozbawionych wartości odżywczych lub niewystarczających posiłków czy powszechnie obecnym dymem tytoniowym (zobacz doświadczenie Pani BN w Rozdziale 3) (22). Na przemoc i zaniedbanie związane ze środowiskiem instytucjonalnym szczególnie narażone są dzieci (zobacz Ramkę 4.3 Dzieci w in-

stytucjach). Tak samo narażeni są w domach opieki starsi dorośli. Do stosowania wobec nich przemocy w ciągu ostatniego roku przyznał się jeden na dziesięciu pracowników w krajach o wysokich dochodach (191).

Dlatego istnieje ogromna potrzeba przekształcenia placówek psychiatrycznych w oparciu o społeczność lokalną (zobacz Rozdział 7 Przekształcenie i skalowanie opieki w celu osiągnięcia wpływu).

Nadużycia nie ograniczają się do opieki instytucjonalnej. Osoby z ciężkimi zaburzeniami zdrowia psychicznego mogą być ukrywane przez członków rodziny, przywiązane lub zamknięte w domu, fizycznie lub seksualnie maltretowane w więzieniach lub narażone na przemoc w społeczeństwie (192). Ambulatoryjna opieka psychiatryczna również często narusza prawa człowieka, o czym świadczy przymusowe i wyłącznie biomedyczne traktowanie, które nie uwzględnia m.in. potrzeb i praw osób do włączenia społecznego, pomocy społecznej i ochrony. Chociaż tradycyjne metody leczenia mogą być dla ludzi bardzo pomocne i znaczące, to mogą też wiązać się z nadużyciami (134).

Ci, którzy doświadczają maltretowania, rzadko mają dostęp do właściwych mechanizmów prawnych. W wielu krajach osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego mają niewiele możliwości zgłaszania skarg na maltretowanie lub przymusowe przyjęcie do szpitala wbrew ich woli (193). Przestępstwa popełniane przeciwko osobom z zaburzeniami zdrowia psychicznego często również nie są dokumentowane, ponieważ policja lub prokuratorzy mają nieuzasadnione obawy co do wiarygodności ofiar jako świadków.

Nadużycia i maltretowanie powodują niepełnosprawność psychospołeczną, utrudniają ludziom proces powrotu do zdrowia i często pogarszają stan ich zdrowia psychicznego. Każda transformacja w kierunku opieki zdrowotnej psychicznej opartej na społeczności lokalnej musi uwzględniać problem naruszeń praw człowieka.

Silniejsze prawa w opiece psychiatrycznej

Zapobieganie złemu traktowaniu i nadużyciom w świadczeniach opieki psychiatrycznej wymaga zastosowania różnorodnych strategii mających na

DOWODY

RAMKA 4.3

Opieka instytucjonalna dla dzieci

Szacuje się, że na całym świecie około 5,4 miliona dzieci objętych jest opieką instytucjonalną, z czego wiele z nich ma zaburzenia zdrowia psychicznego.

Wiele placówek dla dzieci nie jest zarejestrowanych, co sprawia, że kontrola jest niemal niemożliwa. Niejednokrotnie instytucje, w których dzieci przebywają, są zaniedbane i bardziej szkodliwe niż opiekuńcze. Często dzieci mieszkają tam z dala od domu, spędzają dni w zatłoczonych pomieszczeniach, rzadko mają kontakt z personelem, członkami rodziny lub innymi dziećmi. Wiele budynków jest źle utrzymanych, ma niehigieniczne warunki sanitarne i złe warunki do spania. Dzieci często są niewłaściwie ubrane, niedożywione, niewłaściwie leczone i fizycznie ograniczane. W wielu instytucjach panuje powszechna przemoc.

Instytucjonalizacja często szkodzi zdrowiu psychicznemu i fizycznemu dzieci. Dzieci w placówkach instytucjonalnych częściej mają zaburzenia zdrowia psychicznego niż dzieci wychowywane w normalnym

środowisku, w tym częściej wykazują agresywne zachowanie, zaburzenia depresyjne i lękowe, moczenie nocne, nadpobudliwość psychoruchową (ADHD) i zaburzenia zachowania opozycyjno-buntownicze. Częściej występują u nich problemy z zachowaniami antyspołecznymi, kompetencjami społecznymi i zabawą. Na ogół mają także trudności w tworzeniu więzi emocjonalnych.

Brak ogólnych badań kontrolnych i szczepień oznacza także, że choroby wieku dziecięcego są częstsze wśród dzieci w placówkach instytucjonalnych niż w ogólnej populacji, a wskaźniki śmiertelności są znacznie wyższe.

Transformacja w dziedzinie zdrowia psychicznego, która przenosi opiekę nad dziećmi z zaburzeniami psychospołecznymi z instytucji na rzecz świadczeń społecznych i wsparcia, zapewni nie tylko poszanowanie praw człowieka zgodnie z CRPD i innymi międzynarodowymi regulacjami, ale także przyniesie lepsze rezultaty w dziedzinie zdrowia i rozwoju dzieci.

Źródła: Desmond et al., 2020 (194); WHO, 2015 (195); UNICEF, 2021 (4).

celu zmianę nastawienia i wzmocnienie praw oraz przekształcanie placówek opiekuńczych (23). Choć zwalczanie stygmatyzacji jest ważne, istnieją inne narzędzia i taktyki kluczowe dla eliminacji maltretowania i dla przestrzegania praw człowieka. Obejmują one:

- prawa oparte na przepisach i politykę;
- rozwijanie i rozszerzenie świadczeń zgodnych z przepisami i opartych na lokalnych społecznościach, które są ukierunkowane na ludzi i powrót do zdrowia;
- monitorowanie i ewaluacja świadczeń psychiatrycznych;
- aktywny udział osób z doświadczeniem życiowym związanym z zaburzeniami psychicznymi w procesach

podjęcia decyzji, mechanizmach monitorowania, projektowania i dostarczania świadczeń;

- odpowiednie szkolenie dla specjalistów ds. zdrowia psychicznego w celu zwalczania stygmatyzacji i dyskryminacji, a także rozwijania kompetencji w zakresie praw osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego;
- raportowanie na temat polityki opartej na prawie zgodnie z międzynarodowymi konwencjami (zobacz [Ramka 4.4 WHO QualityRights](#)).

We wszystkich przypadkach istotne jest zapewnienie mechanizmów odpowiedzialności i zadośćuczynienia w celu rejestrowania, zapobiegania i reagowania na

NARZĘDZIE

RAMKA 4.4

WHO QualityRights

QualityRights to globalna inicjatywa mająca na celu poprawę jakości opieki w dziedzinie zdrowia psychicznego i usług pokrewnych oraz promowanie praw osób z zaburzeniami psychospołecznymi, intelektualnymi i poznawczymi. Inicjatywa działa na poziomie lokalnym, aby bezpośrednio zmieniać postawy i praktyki, a także dokonywać trwałych zmian poprzez działania polityczne.

Inicjatywa obejmuje następujące obszary:

- rozwijanie kompetencji w zwalczaniu stygmatyzacji i dyskryminacji, promowanie praw człowieka oraz prawa powrotu do zdrowia;
- tworzenie – opartych na społecznościach lokalnych – usług ukierunkowanych na osobę i zorientowanych na jej powrót do zdrowia, które szanują i promują prawa człowieka;
- poprawę jakości opieki i przestrzegania praw człowieka w dziedzinie zdrowia psychicznego i pokrewnych świadczeń;
- wsparcie ruchów społeczeństwa obywatelskiego i osób z doświadczeniem życiowym w podejmowaniu działań na rzecz obrony praw oraz wpływania na procesy podejmowania decyzji;
- reformowanie praw i polityki zgodnie z CRPD i innymi międzynarodowymi standardami.

We wszystkich obszarach pracy QualityRights opracowuje i wdraża różnorodne materiały szkoleniowe, zestawy narzędzi, wsparcie techniczne i praktyczne wskazówki, aby wspierać podejście oparte na prawach człowieka i powrocie do zdrowia w obszarze zdrowia psychicznego. Te połączone środki są przeznaczone do pomocy w rozwoju zdrowia psychicznego,

eliminacji stygmatyzacji i do promowania inkluzji. Ich celem jest budowanie wiedzy i umiejętności wśród specjalistów w zakresie zdrowia psychicznego, świadczeniobiorców oraz innych osób, na przykład na temat tego, jak położyć kres praktykom wywierania presji, takim jak izolacja i ograniczenie, oraz jak szanować wolę i preferencje ludzi. Istnieje także doradztwo w zakresie wsparcia rówieśników i działalności na rzecz zdrowia psychicznego, a także zestaw narzędzi do transformacji służb w celu lepszego promowania praw człowieka.

Inicjatywa oferuje również szkolenia internetowe QualityRights na temat zdrowia psychicznego, powrotu do zdrowia i włączenia społecznego dla pracowników służby zdrowia, decydentów politycznych, opiekunów, członków społeczności i osób z doświadczeniem życiowym. Szkolenie internetowe obejmuje tematy związane z tym, jak wspierać własne zdrowie psychiczne i zdrowie innych osób oraz jak promować prawa człowieka, aby pomóc w zwalczaniu stygmatyzacji, dyskryminacji, nadużyć i przymusu, których doświadczają osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego. Szkolenie internetowe QualityRights zostało wprowadzone na całym świecie, co czyni je dostępnym dla wszystkich ludzi we wszystkich krajach. W Ghanie, gdzie trwało od marca 2019 roku do maja 2022 roku, ponad 21 000 osób zakończyło je pomyślnie.

Oceniając je w 2019 roku, stwierdzono istotne i pozytywne zmiany w postawach wobec praw człowieka u jego uczestników, w tym w zakresie prawa do zdolności prawnej, udzielania świadomej zgody, zakończenia przymusowych praktyk i w aspekcie włączania społecznego.

Źródła: WHO, 2022 (196); WHO, 2019 (197); WHO, 2019 (184); Funk et al., 2021 (198).

Dostęp do szkolenia internetowego WHO QualityRights: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/policy-law-rights/qr-e-training>.

przypadki naruszenia praw człowieka. W niektórych krajach istnieje urząd rzecznika praw obywatelskich albo podobna struktura – publiczny urzędnik czy osoba mianowana przez (ale niezależna) rząd krajowy lub parlament – stanowi ważne źródło informacji, mediacji i zadośćuczynienia.

4.2.3 Autonomia w procesie podejmowania decyzji dotyczących zdrowia

Możliwość podejmowania decyzji dotyczących własnego życia, w tym prawo do wyboru opieki psychiatrycznej, jest kluczowa dla autonomii i osobowości danej osoby.

CRPD zobowiązuje państwa do uznawania, że osoby z zaburzeniami psychicznymi mają zdolność prawną na równych zasadach z każdą inną osobą. A jednak przymusowe przyjęcia do szpitali i opieka wbrew woli osoby doświadczającej zaburzeń zdrowia psychicznego są powszechnie i rutynowo praktykowane na całym świecie, ułatwiane przez prawa i procedury, które nadają opiekunom osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego rozległe uprawnienia do podejmowania zastępczych decyzji. Dziś we wszystkich krajach decyzje podejmowane przez lekarzy mogą legalnie zastąpić preferencje osób z zaburzeniami psychicznymi, co może prowadzić do ich zatrzymania wbrew ich woli i przymusowego poddania leczeniu.

Wykorzystanie przymusowego przyjęcia do szpitala i leczenia nadal budzi obawy i inspirowa debata między pacjentami a profesjonalistami (199, 200, 201, 202). Przepisy prawne dotyczące podejmowania decyzji zastępczych i przymusowej opieki zazwyczaj mają na celu ochronę interesów i dobrobytu osób dotkniętych zaburzeniami psychicznymi oraz ludzi w ich społecznościach. Jednak ograniczają one zdolność tych osób do wyboru miejsca zamieszkania, zarządzania finansami lub przyjmowania określonego leczenia medycznego. Poprzez podejmowanie decyzji zastępczych osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego tracą swoje prawa do świadomej zgody, poufności, prywatności i komunikacji z członkami rodziny.

Często trafiają do placówek i są narażone na izolację lub ograniczenie. Przymusowe przyjęcie może

prowadzić do przerażających doświadczeń (zobacz Doświadczenie Sandry). Obawa przed przymusem może powstrzymać je przed szukaniem pomocy dotyczącej problemów ze zdrowiem psychicznym.

Zmiana paradygmatu: wspomagane podejmowanie decyzji

Dowody i doświadczenie wskazują, że istnieje wiele dostępnych strategii ograniczających przymusowe przyjęcia do szpitala i przymusowe leczenie w placówkach zdrowia psychicznego. Dwoma skutecznymi działaniami są szkolenie personelu i opieka zintegrowana (203, 204). Podobnie stosowanie wspomaganego podejmowania decyzji jako alternatywy dla zastępczego podejmowania decyzji, opieki prawnej lub innych sytuacji, które wykluczają lub przeciwstawiają się zaangażowaniu i woli osoby dotkniętej chorobą (205).

Wspomagane podejmowanie decyzji polega na wspieraniu tych osób w podejmowaniu własnych wyborów dotyczących ich życia, w tym opieki nad ich zdrowiem psychicznym.

We wspomaganym procesie podejmowania decyzji osoba z zaburzeniami psychicznymi wybiera kogoś lub sieć osób, którym ufa, aby pełniły rolę wsparcia. Osoba z zaburzeniami zdrowia psychicznego zawsze jest decydem; wsparcie służy do omówienia kwestii, opcji lub wyborów, gdy jest to konieczne, i przekazywania woli oraz preferencji tej osoby, jeśli nie jest ona w stanie tego zrobić sama.

Wspomagane podejmowanie decyzji polega na wspieraniu osób w podejmowaniu przez nie własnych wyborów dotyczących ich życia.

W praktyce wspomagane podejmowanie decyzji może przyjmować wiele form i obejmuje organizacje oraz sieci wsparcia, zaawansowane plany i postanowienia, niezależnych obrońców, wsparcie rówieśnicze i pomoc osobistą. Może być dokonywane za pomocą dokumentu prawnego, na przykład dokumentu woli, który określa, jakie działania powinny być podjęte w przypadku, gdy osoba nie jest już w stanie samodzielnie podjąć decyzji z powodu choroby lub

OPOWIADANIE

Dwanaście hospitalizacji; tylko jedna była moją decyzją

Doświadczenie Sandry

Przypięta przez policjantów i ratowników medycznych. Zakneblowana i skuta kajdankami jak przestępca zostałam obezwładniona przez „koktajl medyczny” i straciłam przytomność. Budzę się, nie wiedząc, gdzie jestem, ubranie zdejmowane w miejscu, które wydaje mi się więzieniem. Moja „zbrodnia”? W najgorszym przypadku zachowywałam się głośno, prowokująco i maniakalnie. Moje dożycie? Zaburzenie dwubiegunowe. To była moja pierwsza z jedenastu przymusowych hospitalizacji. Dosłownie zostałam pozbawiona jakichkolwiek praw człowieka lub godności. I to było przerażające.

Postawiono mi diagnozę i dostałam trochę leków, a potem wysłano mnie do domu, zdezorientowaną i już popadającą w depresję. Pusta i pozbawiona emocji odczuwałam także skutki uboczne leków – ciężki parkinsonizm, akatyzyę i drżenia.

Minął rok. I bum! Mania. Straciłam kontrolę. Moja rodzina była zaniepokojona. Druga przymusowa hospitalizacja. Przynajmniej personel traktował mnie z troską i współczuciem. Tym razem nie było żadnych ograniczeń. Ludzka życzliwość i empatia wiele znaczą. Nowe leki i idę dalej.

Dwa lata później zaprzeczam, że mam zaburzenia psychiczne i przestaję przyjmować leki. Nawrót. Trzecia przymusowa hospitalizacja. Z powrotem ograniczenia. Mówią mi, że to koniec. Jeśli nie

ogarnę się tutaj, zostanę umieszczona gdzieś, gdzie moja rodzina nie będzie mogła mnie zobaczyć. Gorsze niż więzienie. Ostatecznie jestem wypisana.

Cztery lata później moje małżeństwo rozpada się i ja też. Czwarta przymusowa hospitalizacja. Związywano mnie i podawano mi dożylnie coś, co odczuwałam jako wrzącą wodę w żyłach. Pojawia się nowy efekt uboczny i występują objawy przypominające udar za każdym razem, gdy dostaję „zastrzyk usypiający”.

Przez kolejne cztery lata byłam siedmiokrotnie przymusowo hospitalizowana, w tym trzy razy w ciągu dwóch tygodni. Nowe leki i nowy efekt uboczny: paraliż senny.

Moja dwunasta i ostatnia hospitalizacja była inna. To była moja decyzja. Dobrowolna. Przyznanie się, że potrzebowałam pomocy. Bardziej niż pomocy chciałam wsparcia. Moja psychiatra była surowa, ale też cierpliwa i pełna empatii. Wierzyła we mnie, a ja czułam, że naprawdę kieruje się moim dobrem. Moja terapia jest wreszcie na właściwym poziomie.

Wielokrotnie spadałam, próbując wrócić na właściwe tory. Będę nadal próbować i uczyć się, a już sam wysiłek sprawi, że zawsze odniosę sukces.

Sandra Ferreira, Południowa Afryka



niepełnosprawności. Może to być także mniej formalne, na przykład w formie zaangażowania osób wspierających, do których ma ona zaufanie.

W każdym przypadku wspomagane podejmowanie decyzji:

- szanuje prawa i życzenia osoby;
- nie promuje interesów innych osób;
- nie próbuje wpływać na osobę w celu podejmowania decyzji, których ona nie chce podejmować;
- zapewnia poziom wsparcia, którego wymaga dana osoba;
- jest stosowane przez krótki lub długi czas, zgodnie z życzeniem tej osoby.

Wiele przypadków wspomagane podejmowania decyzji można znaleźć na całym świecie, w tym w Ameryce, Europie, Azji Południowo-Wschodniej i na Zachodnim Pacyfiku. W ciągu ostatnich pięciu lat Kolumbia, Indie, Peru i Filipiny wprowadziły ustawo-

dawstwo, które usuwa bariery w zakresie zdolności prawnej i uznaje rolę wspomaganego podejmowania decyzji w kontekście świadczeń zdrowia psychicznego (23).

W Ameryce Południowej, gdzie wiele krajów poczyniło postępy w zakresie wspomaganego podejmowania decyzji, programy często opierają się na nieformalnych mechanizmach wsparcia dostarczanych przez organizacje społeczeństwa obywatelskiego, w tym organizacje osób z doświadczeniem życiowym (zobacz [Ramka 4.5 Wspomagane podejmowanie decyzji w Ameryce Południowej](#)). Jednak wciąż jest wiele do nauczenia w zakresie wdrażania wspomaganego podejmowania decyzji w różnych sytuacjach leczenia i przy zróżnicowanych zasobach. Jasne jest, że inwestycje i transformacje w dziedzinie zdrowia psychicznego muszą obejmować promowanie wspomaganego podejmowania decyzji.



STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 4.5

Wspomagane podejmowanie decyzji w Ameryce Południowej**Argentyna: czerpanie wsparcia z codziennego życia**

W latach 2017–2018 projekt pilotażowy *Osoby niepełnosprawne w Argentynie: Wykorzystanie ich zdolności prawnej i procesu podejmowania decyzji* zaczerpnął z codziennego doświadczenia uczestników dotyczącego niepełnosprawności psychospołecznej i intelektualnej w celu zidentyfikowania i krytycznej analizy systemów wsparcia w procesie podejmowania decyzji. Uczestnicy zastosowali planowanie skoncentrowane na osobie, aby zidentyfikować osoby i sieci wsparcia (a także ograniczenia) w swoim codziennym życiu.

Ewaluacja projektu podkreśliła potrzebę stworzenia elastycznego i dynamicznego zestawu narzędzi wsparcia oraz zidentyfikowała rolę struktur organizacyjnych w projektowaniu wspomagane go podejmowania decyzji.

Kolumbia: planowanie życia

Kolumbijski projekt pilotażowy *Wspomaganie podejmowania decyzji a życie społeczne* w latach 2015–2016 pozwolił zbudować spersonalizowany system wsparcia w celu zwiększenia zdolności

osób do podejmowania decyzji, poprawienia relacji i niezależnego życia. Uczestnicy korzystali z narzędzi do planowania życia, aby opracować mapę sieci, z których mogli korzystać w celu uzyskania wsparcia, oraz stworzyli spersonalizowaną broszurkę opisującą ich cele, marzenia i podstawowe preferencje.

Wywiady jakościowe i obserwacje uczestników wykazały, że niektóre osoby zostały wzmocnione, aby ich głos został usłyszany, a ich rodziny dostosowały swoje podejście do wsparcia.

Peru: angażowanie jednostek, grup i całych społeczności

W latach 2016–2018 projekt pilotażowy *Sieci wsparcia w procesie podejmowania decyzji i życiu społecznym* wykorzystywał planowanie i doradztwo jednoosobowe, a także warsztaty grupowe, wsparcie rówieśnicze, spotkania rodzinne oraz szersze mapowanie interesariuszy i działania outreachowe w celu promowania sieci wsparcia w procesie podejmowania decyzji.

Uczestnicy zgłaszali, że dzięki większej wiedzy czują się wzmocnieni.

Źródło: Vásquez et al, 2021 (206).

Angażowanie i wzmocnienie osób z doświadczeniem życiowym

Wnikliwość osób z doświadczeniem życiowym w obszarze zaburzeń psychicznych oraz oddanie im głosu, możliwości wyboru i wpływu na wiele aspektów zdrowia psychicznego stanowi istotny krok w kierunku przekształcania na całym świecie podejścia do niego.

Osoby z doświadczeniem życiowym mogą być świadkami łamania praw człowieka dokonywanych przez służby zdrowia psychicznego, dlatego też rozumieją, jak służby te mogą zawieść ludzi. Mogą być mocnymi obrońcami opieki skoncentrowanej na pacjencie, opartej na procesie powrotu do zdrowia i na prawach człowieka w dziedzinie zdrowia psychicznego oraz w zakresie polityki i przepisów, które chronią ich prawa.

Umocnienie daje osobom z doświadczeniem życiowym lepsze zrozumienie i kontrolę nad swoim życiem (207). Wymaga to od rządów, pracodawców, placówek edukacyjnych, organizacji pozarządowych i członków społeczeństwa usunięcia barier, które mogą osobom z doświadczeniem życiowym w zakresie zdrowia psychicznego utrudniać pełne i skuteczne uczestnictwo w życiu społecznym.

W ostatnich dziesięcioleciach nastąpił postęp w kierunku większego zaangażowania świadczeniobiorców i ich opiekunów na różnych poziomach systemu opieki zdrowotnej w dziedzinie zdrowia psychicznego.

- **Poziom osobisty:** zaangażowanie w planowanie opieki zdrowotnej, ocena i zarządzanie własnym zdrowiem, na przykład poprzez wspólne podejmowanie decyzji, zaawansowane planowanie, wspomagane samodzielne zarządzanie i skoncentrowane na osobie podejście do procesu powrotu do zdrowia.
- **Poziom społecznościowy:** zaangażowanie w lokalne planowanie świadczeń, dostarczanie świadczeń, monitorowanie i ocena, działalność na rzecz promocji zdrowia psychicznego, kampanie informacyjne dla społeczeństwa (zwłaszcza mające na celu zmniejszenie stygmatyzacji) oraz szkolenia dla personelu i innych osób.
- **Poziom strategiczny:** uczestnictwo w kształtowaniu opieki psychiatrycznej, planów i przepisów, monitorowanie usług i badania.

Zastosowanie podejścia partycypacyjnego jest kluczowe w komplementacji powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego (208). Niemniej jednak w wielu krajach jest ono wciąż rzadko stosowane w opiece zdrowotnej w dziedzinie zdrowia psychicznego. Wzrost procesów partycypacyjnych dla osób z doświadczeniem życiowym miał miejsce głównie w krajach o wysokim dochodzie (209). Jedynie jedna trzecia krajów o średnich dochodach – i zaledwie 16% krajów o niskich dochodach – posiada formalny mechanizm umożliwiający zaangażowanie organizacji świadczeniobiorców w systemie tej opieki (5).

Istnieją różne poziomy uczestnictwa, od konsultacji po wspólne podejmowanie decyzji, oraz od uczestnictwa w dostarczaniu świadczeń po świadczenia kierowane przez użytkowników. Bez względu na poziom uczestnictwa, ważne jest, aby nie było ono tylko pozorne, a opinie osób z doświadczeniem życiowym były w pełni brane pod uwagę

i cenione w polityce oraz praktyce. Wymaga to czasu. We wszystkich przypadkach należy zapewnić, by osoby były odpowiednio wspierane przez cały proces partycypacyjny.

Pozytywne partnerstwo w opiece

Upoważnianie ludzi do kontroli nad swoim życiem i zdrowiem psychicznym, nadaje im osobistą godność, wartość i szacunek. Może zwiększyć poczucie własnej wartości i pewność siebie. Daje też ludziom pewien poziom wyboru i autonomii, których mogliby nie uzyskać w innym przypadku.

Jednocześnie znaczące zaangażowanie osób z doświadczeniem życiowym pozwala świadczeniodaw-

com lepiej zrozumieć, jak to jest mieć zaburzenia psychiczne; może pomóc kwestionować założenia i zwiększyć poziom zaufania między nimi a świadczeniodawcami.

Potencjalnym rezultatem są lepsze relacje terapeutyczne i równiejsze, współpracujące i skuteczne partnerstwo w opiece zdrowotnej. Pacjenci i dostawcy opieki zdrowotnej mogą wspólnie opracować opcje opieki i wybrać te, które są najbardziej odpowiednie i akceptowalne dla danej osoby (zobacz [sekcję 7.1.1 Stawianie na pierwszym miejscu ludzi](#)).

Wszystko to pozytywnie wpływa na proces powrotu do zdrowia oraz jakość życia (zobacz [doświadczenie Aleksandry](#)).

OPOWIADANIE

Autonomia była kluczem do mojego powrotu do zdrowia

Doświadczenie Aleksandry

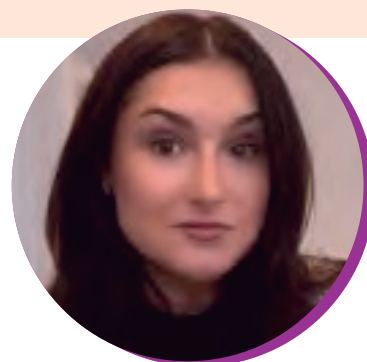
Uzyskanie autonomii w zakresie mojego zdrowia psychicznego było najważniejszym czynnikiem przyczyniającym się do mojego powrotu do zdrowia. Zdiagnozowano u mnie zaburzenie psychiczne, gdy miałam siedem lat. Przez całe moje dzieciństwo i dorastanie nie miałam wpływu na mój powrót do zdrowia: moje własne pomysły na to, co mogłoby mi pomóc, często były lekceważone. Ten brak autonomii niszczył moje i tak już niskie poczucie własnej wartości i pogarszał moje zaburzenie psychiczne.

Pamiętam, że w wieku dziewiętnastu lat weszłam do gabinetu mojego obecnego terapeuty. Byłam cieniem człowieka. Lata zmuszania do określonych ścieżek terapeutycznych i otaczanie nadmierną troską przez dorosłych zniszczyły moją pewność siebie. Ledwo wierzyłam, że jestem zdolna do podejmowania podstawowych decyzji, a co dopiero do pomagania

sobie. Ale ten terapeuta był inny: widział we mnie osobę, a nie moje zaburzenie psychiczne. Pytał mnie o zainteresowania, chciał poznać mój styl pracy i był chętny do współpracy, aby razem opracować drogę do mojego dobrostanu psychicznego.

Zaczęliśmy od małych kroków, ale dzięki jego wsparciu stopniowo zyskiwałam pewność siebie, by podejmować skomplikowane decyzje dotyczące mojego zdrowia i dobrostanu. Jego gotowość do współpracy ze mną, tworzenie planów opieki odpowiadających mnie jako człowiekowi, jednocześnie dając mi przestrzeń do podejmowania autonomicznych decyzji, pomogła mi zbudować pewność siebie, by odnieść sukces nie tylko psychicznie, ale również w innych obszarach mojego życia. Do dziś przypisuję swoją rekonwalescencję charakterowi współpracy z nim.

Alexandra M Schuster, Wielka Brytania



Kontakt społeczny dla lepszej opieki

Strategie kontaktu społecznego, które angażują osoby z doświadczeniem życiowym, są opartym na dowodach sposobem zmniejszania stygmatyzacji w społeczności (zobacz [sekcję 4.2.1 Działania przeciwko stygmatyzacji i dyskryminacji: Powstrzymanie stygmatyzacji](#)). Są także ważne dla zmniejszenia stygmatyzacji wśród świadczeniodawców. Stygmatyzacja wśród pracowników podstawowej opieki zdrowotnej prawdopodobnie przyczynia się do niskich wskaźników wykrywania zaburzeń psychicznych w podstawowej opiece zdrowotnej.

Badanie pilotażowe przeprowadzone w Nepalu sugeruje, że zaangażowanie osób z doświadczeniem życiowym jako współprowadzących programy szkoleniowe mhGAP dla pracowników podstawowej opieki zdrowotnej może być skutecznym sposobem na zmniejszenie stygmatyzacji (210). Co ciekawe, badanie to wykazało również, że pracownicy opieki podstawowej, którzy są szkoleni przez osoby z doświadczeniem życiowym, mogą być bardziej skłonni do dokładnej diagnozy zaburzeń psychicznych.

Sieci umożliwiające zaangażowanie

Sieci i organizacje prowadzone przez rówieśników odgrywają kluczową rolę w umożliwianiu osobom z doświadczeniem życiowym zaangażowania w opiekę. Sieci mogą być istotnym źródłem wzajemnego wsparcia dla użytkowników świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego. Często dostarczają im również zachęty, zasobów oraz formalnej infrastruktury do systemowego wsparcia i upominania się o swoje prawa, co ułatwia wprowadzenie zmian.

Dzięki organizacjom rówieśniczym, osoby z doświadczeniem życiowym pomogły edukować społeczność, informować i wpływać na decydentów, potępiać stygmatyzację i dyskryminację oraz walczyć o poprawę usług i wprowadzenie przepisów prawnych (211).

Podczas pandemii COVID-19 organizacje rówieśnicze były szczególnie cenne, oddając głos osobom z doświadczeniem życiowym. Światowa Sieć Rówieśnicza Zdrowia Psychicznego (GMHPN) i jej partnerzy, np. przeprowadzili wśród osób z doświadczeniem życiowym badania na temat psychospołecznych skutków pandemii; opowiadali się za większą równością i sprawiedliwością w reakcji na pandemię (212). Na szczeblu krajowym organizacje te przejęły inicjatywę w świadczeniu dodatkowego wsparcia, np. Organizacja Niepełnosprawności Psychiczej w Kenii oferuje wsparcie psychospołeczne dla personelu więziennego (7).

Kompleksowy plan działań w dziedzinie zdrowia psychicznego na lata 2013–2030 wzywa do działań, które pomagają organizacjom osób z zaburzeniami psychicznymi uczestniczyć w reorganizacji, dostarczaniu, ocenie i monitorowaniu usług. W praktyce wsparcie tych organizacji może obejmować na przykład wysiłki w celu:

- zachęcania do ich tworzenia;
- rozwijania ich zdolności do skutecznego działania na rzecz praw człowieka;
- ustanawiania mechanizmów zapewniających ich pełne uczestnictwo w tworzeniu polityki;
- zaangażowania w monitorowanie i ocenę usług w zakresie zdrowia psychicznego;
- uwzględniania ich w działaniach na rzecz budowania zdolności różnych interesariuszy.

Aby uzyskać więcej informacji na temat wsparcia uczestnictwa osób z doświadczeniem życiowym w kierowaniu i dostarczaniu usług, zobacz: www.who.int/publications/i/item/who-qualityrights-guidance-and-training-tools.

4.3 Umożliwianie rozwoju społecznego i gospodarczego

Zdrowie psychiczne to istotna, choć często zaniebdywana kwestia w polityce społecznej i rozwoju gospodarczym. Słabe zdrowie psychiczne hamuje rozwój, obniża produktywność, nadwyręża relacje społeczne oraz pogłębia ubóstwo i pogarsza niekorzystne warunki życia. Z kolei, gdy ludzie są fizycznie i psychicznie zdrowi oraz żyją lub pracują w środowisku sprzyjającym zdrowiu psychicznemu, mogą efektywnie uczyć się lub pracować i przyczyniać się do rozwoju swoich społeczności, co przynosi korzyści wszystkim.

Rosnąca liczba dowodów wskazuje, że przekształcenie podejścia do zdrowia psychicznego wymaga nie tylko zwiększonego dostępu do wysokiej

jakości świadczeń i opieki. Wymaga także większej uwagi oraz inwestowania w rozwiązywanie podstawowych, społecznych i gospodarczych realiów życia, które kształtują zdrowie psychiczne ludzi. Kraje już zobowiązały się do zajęcia się tymi sprawami poprzez cele zrównoważonego rozwoju (SDG) w ramach Agendy 2030 ds. Zrównoważonego Rozwoju. Związki między zdrowiem psychicznym a celami SDG są złożone i w wielu przypadkach dwukierunkowe (zobacz [Tabelę 4.3](#)). Postęp w realizacji celów SDG tworzy potencjał do promowania i ochrony zdrowia psychicznego (15). Jednocześnie poprawa wyników zdrowotnych, w tym wyników w zakresie zdrowia psychicznego, jest istotna dla pełnego zrealizowania ambitnych celów SDG.



TABELA 4.3

Zdrowie psychiczne jest związane z każdym celem zrównoważonego rozwoju (SDG)

SGD	ZWIĄZKI ZE ZDROWIEM PSYCHICZNYM
1. Bez ubóstwa	<ul style="list-style-type: none"> • Stan zdrowia psychicznego jest ściśle związany z ubóstwem w błędnym cyklu niekorzystnych warunków.
2. Brak głodu	<ul style="list-style-type: none"> • Złe odżywianie wpływa negatywnie na rozwój poznawczy i emocjonalny dzieci. • Niepewność dostępu do żywności zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń zdrowia psychicznego u dorosłych.
3. Dobre zdrowie i dobre samopoczucie	<ul style="list-style-type: none"> • Zdrowie psychiczne stanowi integralną część ogólnego zdrowia i samopoczucia.
4. Jakość edukacji	<ul style="list-style-type: none"> • Zdrowie psychiczne jest istotne dla procesu uczenia się, a środowisko edukacyjne ma kluczowy wpływ na zdrowie psychiczne. • Osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego napotykały trudności w dostępie do edukacji.
5. Równość płci	<ul style="list-style-type: none"> • Nierówność i przemoc związana z płcią są czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń zdrowia psychicznego.
6. Czysta woda i sanitariat	<ul style="list-style-type: none"> • Deprywacja socjoekonomiczna i słaby dostęp do udogodnień są źródłem stresu życiowego i wiążą się z różnymi zaburzeniami zdrowia psychicznego.
7. Dostępna i czysta energia	
8. Godna praca i wzrost gospodarczy	<ul style="list-style-type: none"> • Praktyki i środowisko pracy są wyznacznikami zdrowia psychicznego. • Osoby z zaburzeniami psychicznymi mają utrudniony dostęp do godnej pracy.
9. Przemysł, innowacje i infrastruktura	<ul style="list-style-type: none"> • Zatrudnienie i wzrost gospodarczy są istotnymi czynnikami chroniącymi przed zaburzeniami psychicznymi.
10. Ograniczenie nierówności	<ul style="list-style-type: none"> • Dyskryminacja i nierówne traktowanie osób cierpiących na choroby psychiczne są wszechobecne i wywołują stres psychiczny.
11. Zrównoważone miasta i społeczności	<ul style="list-style-type: none"> • Dobrze zaplanowana urbanizacja może korzystnie wpłynąć na zdrowie psychiczne ludzi poprzez lepszy dostęp do pracy, edukacji i mieszkań, a także bezpiecznych środowisk i terenów zielonych. • Narażenie na przemoc na poziomie społeczności stanowi czynnik ryzyka dla zdrowia psychicznego.
12. Odpowiedzialna konsumpcja i produkcja	<ul style="list-style-type: none"> • Deprywacja społeczno-ekonomiczna i słaby dostęp do zasobów są powiązane z szeregiem schorzeń psychicznych.
13. Działania w dziedzinie klimatu	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiany klimatu i wydarzenia środowiskowe są przyczyną ludzkiego cierpienia i mogą szkodzić zdrowiu psychicznemu.
14. Zasoby naturalne.	<ul style="list-style-type: none"> • Dostęp do zasobów naturalnych na lądzie i morzu wpływa na zdrowie ludzi, w tym na ich zdrowie psychiczne.
15. Życie na lądzie	
16. Pokój, sprawiedliwość i stabilne instytucje	<ul style="list-style-type: none"> • Konflikt i przemoc stanowią główne zagrożenia dla zdrowia psychicznego, natomiast zdrowie psychiczne może przyczynić się do ograniczenia przemocy.
17. Partnerstwo na rzecz osiągnięcia celów	<ul style="list-style-type: none"> • Zdrowie psychiczne jest kwestią uniwersalną. • Wnioski wyciągnięte z partnerstw na rzecz zdrowia psychicznego można zastosować w programie SDG.

Źródło: Lund et al, 2018 (52).

Holistyczne podejście do promocji zdrowia psychicznego, ochrony, opieki i powrotu do zdrowia przyczynia się do większej równości szans (w zakresie edukacji, dochodów i integracji społecznej) oraz dostępu do świadczeń, zwłaszcza dla osób narażonych na sytuacje niepewne lub wrażliwe.

W skrócie, korzyści z lepszego zdrowia psychicznego wykraczają poza samopoczucie psychiczne, od sprawiedliwości społecznej i inkluzji do wzrostu gospodarczego i dobrobytu.

4.3.1 Równość społeczna i integracja

Jak omówiono w *Rozdziale 2. Zasady i determinanty zdrowia psychicznego w służbie zdrowia publicznego*, nasze zdrowie psychiczne ciągle jest kształtowane i przekształcane przez środowisko, w którym żyjemy. Osoba, której życie cechuje się malejącymi możliwościami, wykluczeniem społecznym i ekonomiczną niepewnością, będzie miała inną trajektorię zdrowia psychicznego niż osoba, która dorastała w stabilnym, wspierającym środowisku domowym, pracy i społecznym. Analizy w Europie wykazują, że przeciętnie mężczyźni i kobiety o najniższych dochodach mają dwa razy większe prawdopodobieństwo złego stanu zdrowia psychicznego w porównaniu z osobami o najwyższych dochodach (213).

Zgodnie z tym, kluczowym wymaganiem skutecznej transformacji zdrowia psychicznego na poziomie populacyjnym jest zmniejszenie lub wyeliminowanie lokalnych i krajowych nierówności w odniesieniu do zdrowia psychicznego. Jest to cel sam w sobie, a korzyści z udanych działań przeciw takim nierównościom można dodać do uzasadnienia inwestycji w zdrowie psychiczne.

Kompleksowy plan działań w dziedzinie zdrowia psychicznego na lata 2013–2030 identyfikuje opcje wdrożenia do rozwiązywania nierówności; te kwestie zostały dodatkowo podkreślone podczas Światowego Dnia Zdrowia Psychicznego w 2021 roku, którego tematem było „Zdrowie Psychiczne w Nierównej Rzeczywistości” (214). Proponowane strategie obejmują działania przeciwko przemocy interpersonalnej, niekorzystnej polityce imigracyjnej i rasizmowi; oraz działania na rzecz ochrony dzieci, godnych warunków pracy i integracji społecznej.

Rozwiązywanie nierówności wymaga znacznego wzmocnienia wielosektorowych działań mających na celu rozwiązanie społecznych i strukturalnych determinantów zdrowia psychicznego w celu osiągnięcia sprawiedliwości społecznej (zobacz [sekcję 6.1.3 Dokonywanie zmian strukturalnych na rzecz zdrowia psychicznego](#)). Wymaga to zmian w wykluczeniu społecznym osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego, które często są pozbawiane podstawowych praw społecznych i obywatelskich (zobacz [sekcję 4.2.1 Działania przeciwko stygmatyzacji i dyskryminacji](#)).

Wymaga również przekształcenia dostępu do opieki w taki sposób, aby świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego były dostępne dla wszystkich ludzi w społeczeństwie, na wszystkich etapach życia. Zbyt często świadczenia koncentrują się na osobach dorosłych kosztem dzieci, młodzieży i osób starszych. Różnice płci muszą być brane pod uwagę we wszystkich obszarach działań w dziedzinie zdrowia psychicznego, ze szczególnym uwzględnieniem, tych osób, które doświadczyły przemocy związanej z płcią oraz mniejszością płciową, które często uważają świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego za dyskryminujące (czytaj [Doświadczenie Kat](#)).

Inne priorytetowe grupy, określone w *Kompleksowym planie działania w dziedzinie zdrowia psychicznego na lata 2013–2030*, stanowią osoby bezdomne i objęte systemem wymiaru sprawiedliwości w sprawach karnych lub zatrzymane, a także: osoby ubiegające się o azyl, uchodźcy i nielegalny migranci; zmarginalizowane grupy etniczne, w tym ludność rdzenna; osoby niepełnosprawne fizycznie i intelektualnie; osoby dotknięte złożonymi sytuacjami kryzysowymi. Interwencje i wsparcie skierowane do tych grup mogą pomóc zmniejszyć istniejące nierówności i promować włączenie społeczne, przyczyniając się tym samym do zapewnienia, że interwencje wspierające zdrowie psychiczne są uniwersalne, ale skalibrowane proporcjonalnie do poziomu niekorzystnej sytuacji (proporcjonalny uniwersalizm) (215).

W każdym przypadku wsparcie osób żyjących w trudnych warunkach wymaga, aby świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego (i inne) były bardziej dostępne, ściśle powiązane z opieką społeczną i szeroko znane. Doświadczenie wskazuje, że dotarcie do marginalizowanych grup długotrwale bezrobotnych, ulicznych

OPOWIADANIE

Reformowanie opieki zdrowotnej w dziedzinie zdrowia psychicznego dla społeczności LGBTIQ+



Doświadczenie Kat

Gdy korzystam z systemu opieki zdrowotnej w moim kraju, staram się ukryć swoją seksualność. Za każdym razem, gdy ukrywam swoją seksualność, czuję, że cofam się o kilka kroków w powrocie do zdrowia. Robię to jednak, ponieważ doświadczyłam homofobicznych komentarzy i braku zrozumienia.

Moje doświadczenia z dyskryminacją sprawiły, że otwarcie mówię o potrzebie reformy systemów opieki zdrowotnej w dziedzinie zdrowia psychicznego dla społeczności LGBTIQ+. Nasze systemy opieki zdrowotnej muszą uznać szkodę, jaką wyrządziły, aby rozpocząć proces reformy. Decyzja o uwzględnieniu niektórych orientacji seksualnych w międzynarodowych klasyfikacjach chorób na przykład, przyniosła ogromne szkody. Wiele krajów, w tym mój własny, nadal utrzymuje te klasyfikacje. Choć niektóre z nich nie istnieją już w aktualnych publikacjach, nadal utrzymują się skutki międzynarodowej polityki i diagnoz dyskryminacyjnych, zwłaszcza w krajach, w których osoby LGBTIQ+ mają niewiele praw lub w ogóle ich nie mają.

Poza uznaniem wyrządzonej szkody, potrzebujemy sprawiedliwych działań, które eliminują stygmatyzację, na przykład aktualizując ustawę o zdrowiu psychicznym z 1975 roku na Trynidadzie i Tobago, aby uwzględnić potrzebę równego dostępu do świadczeń dla osób LGBTIQ+. Opracowanie i wdrożenie polityki zerowej dyskryminacji, które pomogą pracownikom opieki zdrowotnej pozbyć się uprzedzeń, również przyczyni się do niezbędnych zmian.

Dodatkowo inwestowanie w pracowników opieki zdrowotnej, aby więcej osób ze społeczności LGBTIQ+ miało wykształcenie w dziedzinie zdrowia psychicznego i było zatrudnianych jako specjaliści ds. zdrowia psychicznego, może przyczynić się do stworzenia bezpieczniejszego systemu opieki zdrowotnej. Ponadto przekształcenie naszych systemów w taki sposób, aby obejmowały wsparcie rówieśników, zwłaszcza ze społeczności LGBTIQ+, może zagwarantować, że osoby na swojej drodze rekonwalescencji będą wspierane przez ludzi o podobnych doświadczeniach.

Najważniejsze jest, abyśmy teraz naprawdę wprowadzili w życie słowa „nic o nas bez nas” i dali społeczności LGBTIQ+ – zwłaszcza tym osobom, które doznały zaburzeń zdrowia psychicznego – równą szansę w kształtowaniu naszego systemu opieki psychiatrycznej, począwszy od tworzenia polityki, a skończywszy na dostarczaniu świadczeń. Osoby z doświadczeniem życiowym potrafią wskazać, co działa w naszych systemach, ponieważ przez lata współpracowaliśmy z tymi systemami. Możemy także wskazywać praktykom lepsze rozwiązania. Musimy zachęcać do znaczącej współpracy między osobami LGBTIQ+ z zaburzeniami zdrowia psychicznego a tradycyjnymi specjalistami ds. zdrowia psychicznego.

Doświadczenia życiowe muszą stawać się priorytetem, zwłaszcza doświadczenia osób LGBTIQ+.

Kat McIntosh, Trynidad i Tobago

prostitutek, uchodźców, migrantów o nieregulowanym statusie i osób bezdomnych można osiągnąć poprzez ustanowienie programów wsparcia, integrowanie kwestii zdrowia psychicznego z opieką ogólnoustrojową, koordynację opieki społecznej i zdrowotnej oraz rozpowszechnianie informacji zarówno wśród osób niebędących praktykami, jak i praktyków (47). Solidna organizacja świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego – jak opisano w *Rozdziale 7. Przebudowa i rozszerzenie opieki dla wpływu* – jest kluczowa dla dotarcia do osób marginalizowanych.

4.3.2 Korzyści ekonomiczne

Ekonomiczne implikacje osłabionego zdrowia psychicznego są ogromne i wykraczają daleko poza bezpośrednie koszty leczenia (zobacz *sekcję 3.2 Konsekwencje ekonomiczne*).

Dobre zdrowie psychiczne pozwala ludziom produktywnie pracować i wykorzystywać swój pełny potencjał. Z kolei słabe zdrowie psychiczne przeszkadza ludziom w pracy, nauce i zdobywaniu nowych umiejętności. Hamuje osiągnięcia edukacyjne dzieci, co może wpłynąć na przyszłe perspektywy ich zatrudnienia. Tymczasem dorośli żyjący z zaburzeniami zdrowia psychicznego mogą stwierdzić, że nie są w stanie pracować, albo pracować tak dobrze jak zwykle, często przez dłuższy okres. Opiekunowie mogą być też tym dotknięci.

Badanie dotyczące ponoszonych przez gospodarstwa domowe kosztów związanych z zaburzeniami zdrowia psychicznego w sześciu krajach subsaharyjskiej Afryki i Azji Południowej wykazało, że gospodarstwa, w których członek rodziny cierpiał na zaburzenia psychiczne, były w gorszej sytuacji ekonomicznej niż gospodarstwa w grupy kontrolnej. Na przykład, miały niższe standardy mieszkaniowe, niższe dochody, mniejszy majątek i ponosiły wyższe wydatki na opiekę zdrowotną (216).

Utrata pracy nie tylko wpływa na zdolność jednostki i gospodarstwa domowego do zarabiania na życie, ale także przyczynia się do większych kosztów społecznych wskutek wzrostu bezrobocia, potrzeb związanych z pomocą społeczną, utratę produktywności, wypadki przy pracy i zmniejszenie wpływów z podatków.

Badacze szacują, że rocznie traci się 12 miliardów dni pracy tylko z powodu zaburzeń depresyjnych i lękowych, co kosztuje prawie 1 bilion dolarów (217). Obejmuje to dni utracone z powodu absencji, prezentyzm (kiedy ludzie chodzą do pracy dla obecności, ale pracują gorzej) i rotację pracowników.

Redukcja indywidualnych, społecznych i strukturalnych form ryzyka w aspekcie zdrowia psychicznego i jednocześnie zwiększanie dostępu do skutecznej opieki nie tylko poprawia dobrostan i funkcjonowanie społeczne, ale także przynosi szereg korzyści ekonomicznych dla osób chorych i ich gospodarstw domowych. Działania takie mogą poprawić ich udział i produktywność w pracy i szkole, skrócić czas poświęcony na opiekę nieformalną, zmniejszyć popyt na świadczenia zdrowotne i opiekuńcze oraz zwiększyć potencjał oszczędności lub inwestycji (patrz *Rys. 4.2*). Najnowszy przegląd systematyczny wykazał, że większość ocenianych działań w dziedzinie zdrowia psychicznego prowadziła do poprawy wyników ekonomicznych, głównie w zakresie edukacji i zatrudnienia (218).

Przedsiębiorstwa i cała gospodarka również mogą zyskać dzięki inwestycjom w poprawę zdrowia psychicznego poprzez większy udział w rynku pracy i wyższą produktywność, co wpływa na wyniki finansowe firm. Badanie przeprowadzone w dziesięciu firmach w Kanadzie wykazało, że programy w zakresie zdrowia psychicznego wdrożone w miejscu pracy mogą przynieść pozytywny zwrot z inwestycji w ciągu trzech lat (219). W przypadku rządów państw inwestowanie w zdrowie psychiczne populacji może prowadzić do oszczędności w dziedzinie wsparcia społecznego: najnowsza analiza przeprowadzona w Danii wykazała, że wzrost dobrostanu psychicznego wiązał się z niższymi kosztami opieki zdrowotnej i zasiłków chorobowych (220).

12 miliardów dni pracy jest traconych każdego roku z powodu zaburzeń depresyjnych i lękowych.

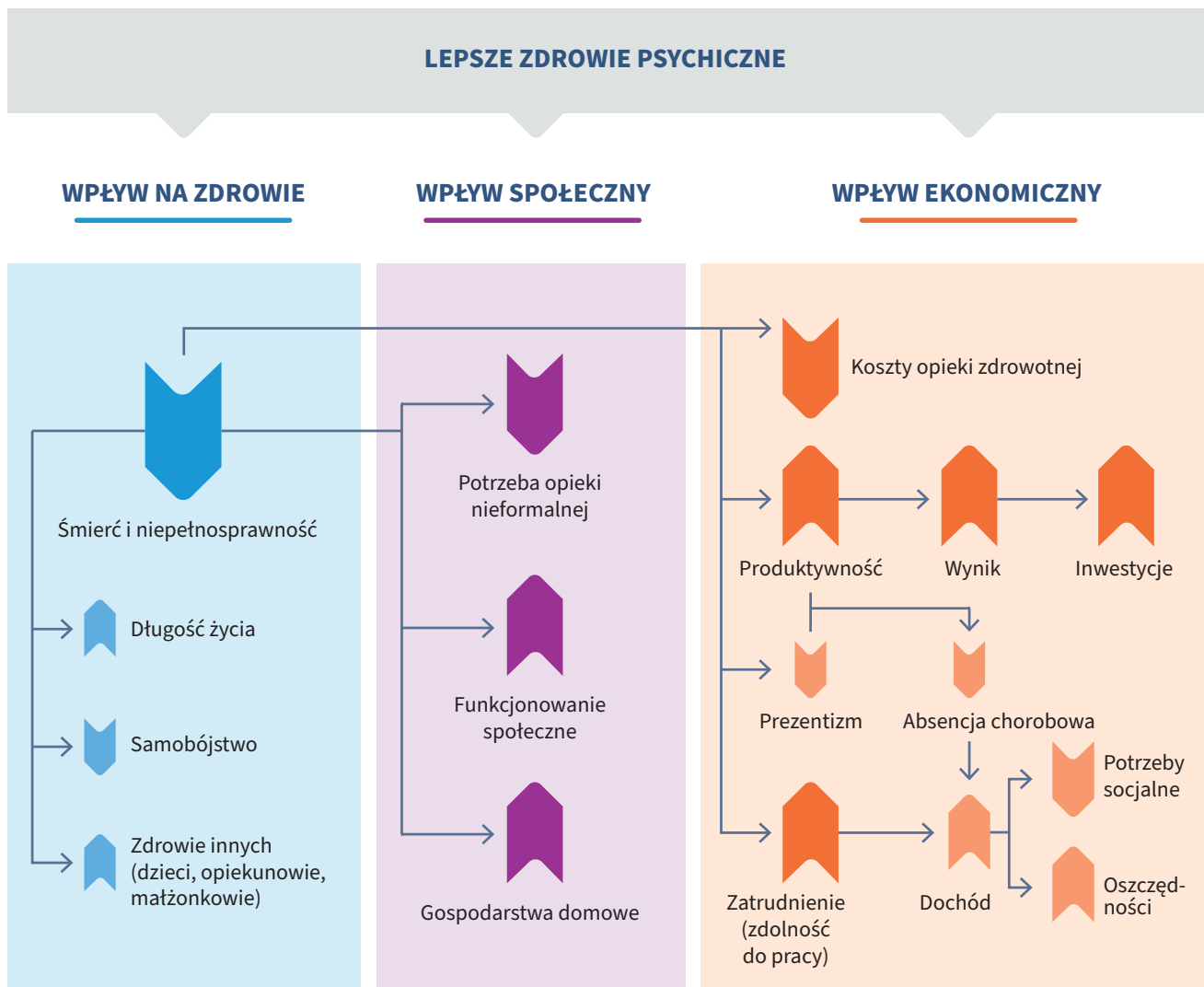
Wartość ekonomiczna i efektywność

Koszty i opłacalność leczenia zaburzeń zdrowia psychicznego stały się bardzo ważnym elementem dyskusji na temat tego, czy i dlaczego kraje powinny inwestować w zdrowie psychiczne obywateli. Zgro-

madzone dowody wskazują, że istnieje podstawowy zestaw efektywnych kosztowo interwencji w odniesieniu do priorytetowych przypadków, które są także wykonalne, dostępne i odpowiednie nawet dla obszarów o ograniczonych zasobach.

RYS. 4.2

Niektóre potencjalne korzyści społeczne i ekonomiczne z inwestycji w zdrowie psychiczne obywateli



Źródło: z WHO i UNDP, 2021 (221).

W wykazie opłacalnych ekonomicznie działań na rzecz zdrowia psychicznego WHO są zawarte te, dla których dostępne są informacje o skuteczności kosztowej (222). Na poziomie populacji wykaz ten określa wskazane programy społeczne prowadzone w szkołach i programy kształtowania umiejętności emocjonalnych oraz regulacje zakazów prawnych dotyczące stosowania wyjątkowo niebezpiecznych pestycydów (które są powszechnie wykorzystywane do popełnia-

nia samobójstw w kilku krajach o niskich i średnich dochodach) jako opłacalne i możliwe do przeprowadzenia (patrz **Rozdział 6 Promocja i prewencja dla zmiany**) (222). Na poziomie indywidualnym w wykazie wymieniono szereg opłacalnych interwencji klinicznych, które są również zawarte w kompendium WHO UHC (patrz **sekcja 5.1.3 Dowody do informowania o polityce i praktyce**).

Stosunek korzyści do kosztów wynosi 5 do 1 przy rozszerzeniu leczenia zaburzeń depresyjnych i lękowych

Oczywiście sama opłacalność nie może stanowić podstawy dla określenia priorytetów, a wykaz WHO podkreśla znaczenie praw człowieka i równości przy wyborze działań w dziedzinie zdrowia psychicznego.

Zwroty z inwestycji w działania kliniczne mogą być znaczne, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych i lękowych. Na przykład, jedno badanie oparte na modelowaniu dla 36 dużych krajów wskazuje, że liniowy wzrost zakresu leczenia między 2016 a 2030 rokiem mógłby zapewnić dodatkowe 43 miliony lat życia w zdrowiu warte 310 miliardów dolarów i wygenerować dodatkowe 399 miliardów dolarów zysku z produktywności (217). Jeśli założy się koszt rozszerzenia leczenia o 147 miliardów dolarów, uzyska się stosunek korzyści do kosztów wynoszący pięć do jednego (patrz Rys. 4.3). Najwyższy zwrot za nakłady na leczenie zaburzeń depresyjnych przewiduje się uzyskać w krajach o niższych i średnich dochodach (217).

Inne badania oparte na modelowaniu pokazują, że kompleksowe pakiety opieki psychiatrycznej, które łączą różne działania w zakresie promocji, zapobiegania i opieki, mogą przynieść znaczne i szeroko zakrojone korzyści, zwłaszcza gdy uwzględnia się zyski z produktywności i wartość większych korzyści społecznych (patrz Tabela 4.4).

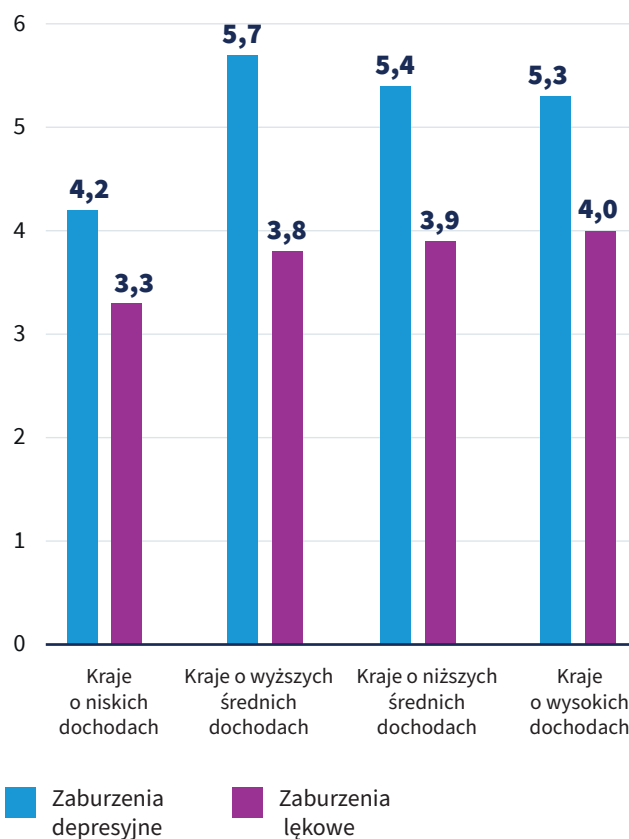
W Azji Południowej i na obszarze Afryki Subsaharyjskiej koszt rozszerzenia kompleksowego pakietu leczenia padaczki, depresji, choroby dwubiegunowej, schizofrenii i nadmiernego spożycia alkoholu

został obliczony na poziomie 3–4 dolarów na osobę. Szacowany zwrot z tej inwestycji wynosi od 500 do 1000 zdrowych lat życia za każdy milion wydanych dolarów (223).

Gdzie indziej, w otoczeniu niespecjalistycznym, oszacowane koszty wdrożenia pakietu pomocy medycznej były nawet niższe. Badania przeprowadzone w Etiopii, Indiach, Nepalu, Południowej Afryce i Ugandzie wykazują, że wynoszą one mniej niż 1 dolar na osobę. Te badania sugerują, że w ciągu dziesięcioletniego okresu skalowania dodatkowa kwota, która musiałaby być inwestowana każdego roku, wynosi mniej niż 0,10 dolara na osobę (224).

RYS. 4.3.

Zwroty z inwestycji z rozszerzonego leczenia zaburzeń depresyjnych i lękowych (stosunek korzyści do kosztów)



Źródło: Chisholm et al., 2016 (217).

TABELA 4.4

Inwestowanie w zdrowie psychiczne przynosi znaczne korzyści

STUDIUM PRZYPADKU



JAMAICA

Inwestycja: 115 milionów dolarów amerykańskich na rozszerzenie leczenia zaburzeń depresyjnych i lękowych oraz psychoz w latach 2015–2030

- Zwiększona dostępność leczenia psychospołecznego z 15% do 50%.
- Ogólne korzyści wynoszące ponad 434 miliony dolarów dla gospodarki, w tym zyski z produktywności i wartość większych korzyści społecznych.
- Zwrot z inwestycji wynoszący ponad pięć do jednego w przypadku klinicznego leczenia lęku i depresji.



FILIPINY

Inwestycja: 2,7 miliarda dolarów amerykańskich (2,57 dolarów na osobę rocznie) na kompleksowy pakiet działań w zakresie promocji, zapobiegania i opieki medycznej przez dziesięć lat

- Przewiduje się, że programy społeczne prowadzone w szkołach i kształtowanie umiejętności emocjonalnych w celu zapobiegania zaburzeniom depresyjnym i samobójstwom będą miały najwyższy zwrot z inwestycji, czyli około 9,5 dolarów zwrotu za zainwestowanego każdego dolara.
- Inne przewidywane inwestycje o wysokim zwrocie obejmują leczenie padaczki (6,6 do 1) i depresji (5,3 do 1).



RPA (Republika Południowej Afryki)

Inwestycja: 9% projektowanego budżetu w 2035 roku na rozszerzone działania w zakresie powszechnych ciężkich stanów zdrowia psychicznego, padaczki, demencji oraz zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu i narkotyków

- Najwyższe przewidywane zwroty nakładów przewiduje się dla rozszerzonego leczenia zaburzeń depresyjnych w okresie okołoporodowym, a także dorosłych i dzieci, wynoszące odpowiednio 4,7, 4 i 3,6.
- Do końca okresu skalowania, przywróconych zostanie około 2,2 miliona lat zdrowego życia oraz będzie można zapobiec blisko 2,5 milionom przypadków zachorowań i uniknąć ponad 44 000 zgonów.
- Ogólne oszczędności w leczeniu psychoz i demencji nie przekroczyły kosztów rozszerzonego leczenia, a korzyści dla zdrowia i praw człowieka były ogromne.



UZBEKISTAN

Inwestycja: 398 milionów dolarów amerykańskich na lata 2021–2030 w celu rozszerzenia opartych na dowodach działań w częstych i ciężkich zaburzeniach zdrowia psychicznego, padaczce i nadmiernym spożyciu alkoholu

- Przewidywane korzyści w wysokości 382 milionów dolarów w przywróconej produktywności oraz poprawy samego zdrowia, które oszacowano na 701 milionów dolarów.
- Rozszerzone leczenie padaczki, zaburzeń depresyjnych i programy społeczne w szkołach oraz programy kształtowania umiejętności emocjonalnych, aby zapobiegać depresji i samobójstwom, stwarzają możliwość najwyższego zwrotu z inwestycji pod względem przywróconej produktywności, wynoszący odpowiednio 8,7, 3,4 i 3,0 dolarów za każdego zainwestowanego dolara.

Valvular and Subvalvular Left Ventricular Outflow Tract Obstructions

Joanna Kołodziej^{1,A,B,C,D}

ORCID: 0000-0002-1881-6812

Anna Mataczyńska^{1,A,B,C,D}

ORCID: 0009-0005-7643-6614

Aleksander Kiecana^{1,A,B,C,D}

ORCID: 0000-0003-1073-2259

Michał Paprocki^{1,A,B,C,D}

ORCID: 0000-0002-9480-5090

Jakub Zieliński^{2,A,B,E,F}

ORCID: 0009-0009-3072-1136

Krzysztof Wróbel^{1,2,3,A,B,E,F}

ORCID: 0000-0003-0235-9300

Katarzyna Kurnicka^{4,E,F}

ORCID: 0000-0001-8278-7924

¹ Lazarski University, Warsaw, Poland; ² Medicover Hospital, Warsaw, Poland;

³ fellow of the European Board of CardioThoracic Surgery;

⁴ Department of Internal Medicine & Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland

A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article

DOI: 10.26399/rmp.v30.2.2024/j.kolodziej/a.mataczyńska/a.kiecana/m.paprocki/j.zielinski/k.wrobel/k.kurnicka



ABSTRACT

Valvular and Subvalvular Left Ventricular Outflow Tract Obstructions

Kołodziej J.¹, Mataczyńska A.¹, Kiecana A.¹, Paprocki M.¹, Zieliński J.², Wróbel K.^{1,2,3}, Kurnicka K.⁴

¹ Lazarski University, Warsaw, Poland; ² Medicover Hospital, Warsaw, Poland; ³ fellow of the European Board of CardioThoracic Surgery; ⁴ Department of Internal Medicine & Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland

Aortic stenosis is a cardiac malformation with a steadily increasing incidence, undoubtedly related to the increased longevity of patients and the availability of echocardiography, where this malformation is often detected incidentally. The presence of scanty patients and the coexistence of valvular and subvalvular stenosis may pose some diagnostic and therapeutic difficulties.

Keywords: Aortic stenosis, left ventricular outflow tract obstruction, echocardiography, Morrow procedure

STRESZCZENIE

Zastawkowe i podzastawkowe zwężenia w drodze odpływu z lewej komory serca

Kołodziej J.¹, Mataczyńska A.¹, Kiecana A.¹, Paprocki M.¹, Zieliński J.², Wróbel K.^{1,2,3}, Kurnicka K.⁴

¹ Uczelnia Łazarskiego, Warszawa; ² Szpital Medicover w Warszawie; ³ członek Europejskiej Rady Kardiologii Klatki Piersiowej; ⁴ Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa

Stenoza aortalna to wada serca, której częstość występowania stale rośnie, co niewątpliwie wiąże się z wydłużającą się długością życia pacjentów oraz dostępnością echokardiografii, podczas której wada ta często jest wykrywana przypadkowo. Niewielka liczba pacjentów i współistnienie zwężeń zastawkowych i podzastawkowych może stwarzać pewne trudności diagnostyczne i terapeutyczne.

Słowa kluczowe: Stenoza aortalna, zwężenie drogi odpływu lewej komory serca, echokardiografia, procedura „Morrow”

Introduction

Aortic stenosis (AS) and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) are two conditions that cause obstruction to blood flow leaving the heart. The simultaneous existence of both conditions in the same patients has

been documented, although it is uncommon [1,2]. A similar example has not been described yet in the Polish literature. Few cases are documented in the literature, partly because some patients were not accurately diagnosed with concomitant hypertrophic cardiomyopathy.

Case study

Aortic stenosis (AS) is the most common acquired heart disease, estimated to range from 0.7% in the European population over 45 years of age to as much as 13% in those over 75 years of age. In recent decades, we have observed an increasing prevalence of degenerative forms of stenosis, while simultaneously witnessing the rapid development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) techniques [1]. The left ventricular outflow obstruction into the aorta is caused by a decrease in the aortic outlet area developing over time. The increase in left ventricular pressure correlates with wall hypertrophy, which is compensatory in nature [2].

Aortic stenosis (AS) and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) are two conditions that cause obstruction to blood flow leaving the left ventricle. The coexistence of both in the same patients has been documented, however, it is rare [1,2]. An example of similar pathology

or even procedure has not been described yet in the Polish literature.

A 74-year-old female patient was admitted to the Department of Cardiac Surgery, because of symptomatic aortic stenosis and obstruction of the left ventricular outflow tract as well as exacerbation of New York Heart Association (NYHA) class III heart failure symptoms. The symptoms of heart failure had been gradually worsening for several months.

The patient had a history of hypertension and ischemic disease since 2005. She was previously hospitalized in 1995 for endocarditis. Additionally, the patient had been on steroid therapy for many years due to asthma, rheumatoid arthritis, and osteoporosis.

Her heart rhythm was sinus at 80/min. Echocardiography revealed a narrow left ventricular outflow tract, which begins at the level of the papillary muscles.

The interventricular septum measured 17 mm in the subaortic part and 15 mm in the middle part.

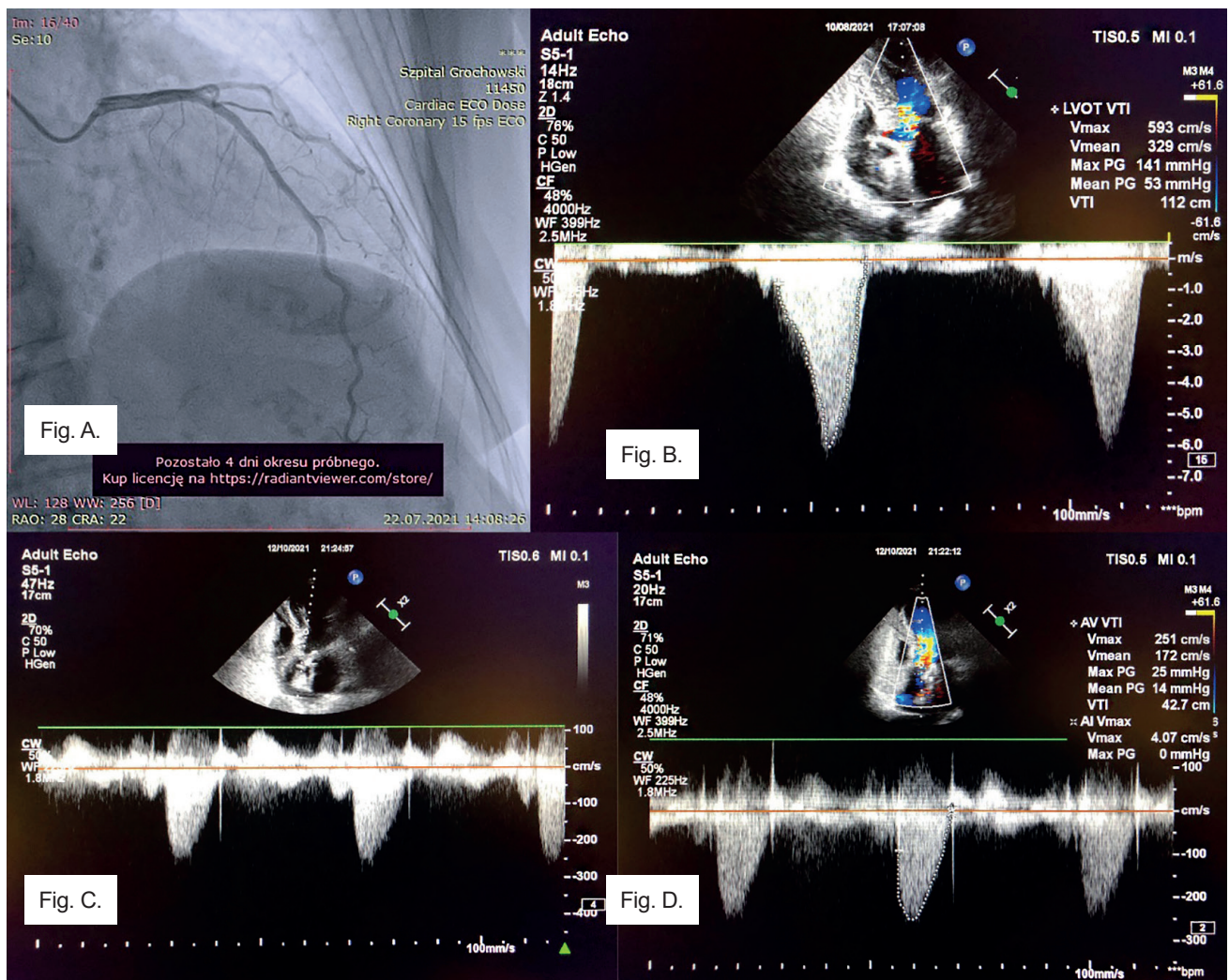


Figure A. Coronary angiography without significant septal branch

Figure B. Transthoracic echocardiography (TTE) before procedure showing significant gradient across LVOT and aortic valve

Figure C. and Figure D. Postoperative TTE with marked improvement of flow in LVOT and decreased gradient

The peak gradient was 140 mmHg and the mean gradient was 90 mmHg. Left ventricular volume was approximately 35 ml. Ejection fraction was 75-80%. Coronary angiography showed no significant changes.

During the procedure, the fibrotic and massively calcified aortic valve was removed. Excess left ventricular muscle was excised from the outflow tract up to the level of the papillary muscles (Morrow procedure). The Morrow procedure involves creating a rectangular trough that extends from the base of the aortic valve to a point beyond where the anterior mitral leaflet contacts the septum (the SAM contact point).

This procedure is the preferred treatment for symptomatic, drug-resistant hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM), as long as it is carried out in centers with the necessary expertise. It is particularly effective in reducing ventricular septal hypertrophy. In our patient, a biological 21 mm Perimount valve was implanted.

The postoperative TTE revealed normal function with a gradient of 26/12 mmHg.

At a 30-day postoperative follow-up visit, the patient had no limitations of exertion (NYHA I).

Discussion

The coexistence of aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy is quite rare. This double defect is difficult to diagnose and therefore requires accurate imaging by Doppler echocardiography [1,2,3]. Diagnosing valvular and subvalvular stenosis in the left ventricular outflow tract using echocardiography presents several challenges. These include differentiating between the obstructive lesions at the valve and subvalvular levels, accurately assessing the severity and extent of stenosis, and distinguishing these conditions from other cardiac abnormalities. The overlapping anatomical structures and turbulent blood flow patterns can complicate the interpretation of echocardiographic images, making it difficult to obtain clear and precise measurements. Additionally, the presence of hypertrophic cardiomyopathy or other coexisting cardiac conditions can further obscure the diagnosis, necessitating advanced imaging techniques and expertise.

Accurate diagnosis of patients with coexisting advanced aortic stenosis and left ventricular hypertrophy, particularly in the region of the interventricular septum, poses a significant challenge in daily echocardiographic diagnostics. Proper echocardiographic diagnosis facilitates the correct classification of patients for further treatment and allows the selection of the most appropriate therapeutic method, especially the best and most effective surgical approach.

In the case we have described, there was a degenerative process with fibrosis and calcification of the valves and their limited mobility.

Surgical myectomy was therefore the best choice in this case[4]. This treatment is safe and effective and is associated with a low risk of complications [5].

The alternative method could be TAVI treatment followed by alcohol ablation in the second stage. However, we did not consider it due to the less predictable ablation results [4].

Conclusion

The coexistence of valvular and subvalvular stenosis, as in the case described above, may complicate the diagnosis, and failure to recognize and address subvalvular stenosis may compromise surgical outcomes. Appropriate diagnostics, optimal timing, and individual choice of invasive procedure have a real impact on patient prognosis. The above case shows that the combination of myectomy with surgical valve replacement can yield a good clinical and electrographic effect in an elderly patient. The advantage of this method is that it can be performed during one operation [4]. Accurate diagnostics enabled the planning and execution of an effective and safe cardiac surgery. This is a crucial consideration, as the success of cardiac surgical treatment largely depends on proper preoperative diagnostics.

References

1. Vanichsarn C., Siegel R.J.: Fool Me Once, Fool Me Twice: Hypertrophic Cardiomyopathy with Aortic Stenosis. *Am J Med* 2015; 128(10): 1076-1079. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.003.
2. Cui H., Schaff H.V., Abel M.D. et al.: Left ventricular ejection hemodynamics before and after relief of outflow tract obstruction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and valvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 159(3): 844-852.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.071.
3. Desai M.Y., Alashi A., Popovic Z.B. et al.: Outcomes in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy and Concomitant Aortic Stenosis Undergoing Surgical Myectomy and Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(18): e018435. doi: 10.1161/JAHA.120.018435.
4. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al.: 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124(24): 2761-2796. doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e230.
5. Kayalar N., Schaff H.V., Daly R.C. et al.: Concomitant septal myectomy at the time of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 459-464. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.10.065.

The authors declare no conflict of interest.

Correspondence address:

Anna Mataczyńska
41739@lazariski.pl

Michał Paprocki
41654@lazariski.pl

Diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego w okresie okołoporodowym – przypadek kliniczny

Anita Trojanowska^{1,B,C}

ORCID: 0000-0002-9460-8150

Małgorzata Wojciechowska^{1,A,D,E}

ORCID: 0000-0003-0995-1171

Maciej Zarębiński^{2,E,F}

ORCID: 0000-0002-6782-3605

¹ Laboratorium Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa;

² Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Szpital Zachodni im. Jana Pawła II, Grodzisk Mazowiecki; Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.2.2024/a.trojanowska/m.wojciechowska/m.zarebinski



STRESZCZENIE

Diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego w okresie okołoporodowym – przypadek kliniczny

Trojanowska A.¹, Wojciechowska M.¹, Zarębiński M.²

¹ Laboratorium Katedry i Zakładu Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ² Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Szpital Zachodni im. Jana Pawła II, Grodzisk Mazowiecki; Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa

Rosnące rozpowszechnienie środowiskowych czynników ryzyka nadciśnienia sprawia, że staje się ono jednym z ważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Do grup pacjentów szczególnie narażonych na powikłania należą kobiety ciężarne oraz w okresie połogu, u których stanowi ono drugą po zatorowości płucnej przyczynę zgonów. Wobec tego kluczowe jest zwrócenie szczególnej uwagi na odpowiednio wczesne rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego – zarówno przez ginekologów i położników, jak i lekarzy innych specjalności, którzy mają kontakt z pacjentką ciężarną – oraz wdrażanie skutecznego i bezpiecznego leczenia. Przedstawiony w artykule przypadek pacjentki, u której podwyższone wartości ciśnienia wystąpiły dopiero w połogu, stanowi punkt wyjścia do omówienia rodzajów i klasyfikacji nadciśnienia występującego w okresie okołoporodowym oraz dostępnego leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem roli antagonistów kanałów wapniowych.

Słowa kluczowe: ciąża, połóg, nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy, rzucawka

ABSTRACT

Diagnosis and Treatment of Arterial Hypertension in the Peripartum Period – Case Report

Trojanowska A.¹, Wojciechowska M.¹, Zarębiński M.²

¹ Laboratory of Centre for Preclinical Research, Department of Experimental and Clinical Physiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ² Invasive Cardiology Unit, Independent Public Specialist Western Hospital John Paul II, Grodzisk Mazowiecki, Poland; Faculty of Medicine, Łazarski University, Warsaw, Poland

The increasing prevalence of environmental risk factors for hypertension makes it one of the most significant challenges of modern medicine. Patient groups particularly susceptible to complications include pregnant women and postpartum women, in whom it is the second cause of death after pulmonary embolism. In view of this, it is essential to pay special attention to early diagnosis of hypertension – both by gynecologists and obstetricians, as well as by doctors of other specialties who interact with the pregnant patient – and to implement effective and safe treatment. The case of a patient presented in this article, in whom elevated blood pressure values occurred only in the postpartum period, provides a starting point for discussing the types and classification of hypertension occurring in the perinatal period and the available treatment, with particular emphasis on the role of calcium channel antagonists.

Keywords: pregnancy, postpartum period, hypertension, pre-eclampsia, eclampsia

Wstęp

Szacuje się, że nieprawidłowo kontrolowane wartości ciśnienia tętniczego (RR) mogą wikłać przebieg nawet co dziesiątej ciąży oraz mogą być odpowiedzialne za występowanie do 25% zgonów w okresie ciąży i połogu [1]. Pomiar RR powinien stanowić nieodłączny element każdej wizyty położniczej. Nadciśnienie tętnicze w ciąży należy rozpoznać i leczyć przy wartościach przekraczających 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego lub 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego.

Wyróżnia się 2 główne rodzaje nadciśnienia tętniczego w ciąży. Nadciśnienie przewlekłe (przedciążowe) – rozpoznane przed ciążą lub do 20. tygodnia ciąży (t.c.), z podwyższonymi wartościami pomiarów RR utrzymującymi się powyżej 6 tygodni po porodzie – oraz nadciśnienie indukowane ciążą, rozpoznawane w przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wartości RR po 20. t.c. i ich normalizacji w przeciągu 6 tygodni od porodu [4].

Na szczególną uwagę zasługuje stan przedrzucawkowy (preeklampsja, PE), przez obowiązujące dotąd Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018) definiowany jako nadciśnienie związane z ciążą z istotnym klinicznie białkomoczem ($>0,3$ g/24 h lub ≥ 30 mg/mmol ACR (wskaźnik albumina/kreatynina)) [2]. Nowe wytyczne ESH – podążając za Międzynarodowym Towarzystwem do Badań Nadciśnienia w Ciężkości (ISSHP) – rozszerzają tę definicję o występowanie niewydolności jednostki maczyno-łożyskowej (ograniczenie wzrostu płodu, nieprawidłowy wynik badania dopplerowskiego przepływu w tętnicy pępowinowej, urodzenie martwego płodu) oraz uszkodzeń narządowych w organizmie matki, mających odzwierciedlenie w badaniach laboratoryjnych [3]. Do objawów PE należą: bóle głowy, zaburzenia widzenia, obrzęk płuc, bóle brzucha (typowo okolica podżebrza prawa). W badaniach laboratoryjnych obserwuje się zwiększone stężenie kreatyniny, wzrost aktywności aminotransferaz oraz obniżenie liczby płytek krwi. Do czynników ryzyka należą m.in. pierwsza ciąża, ciąża wielopłodowa, wiek powyżej 40 lat, cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, a także przewlekła choroba nerek. Wystąpienie rzucawki wiąże się z koniecznością natychmiastowego zakończenia ciąży. Do innych powikłań należą m.in.: przedwczesne obumarcie płodu, przedwczesne oddzielenie się łożyska, hipotrofia płodu, zespół HELLP (H – hemolysis, EL – elevated liver enzymes, LP – low platelets count) oraz zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [4, 5].

Wzrost ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego koreluje z obniżeniem stężenia białka PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein-A*) [6], oznaczanego jako element testu podwójnego w połą-

czeniu z β -hCG (wolna podjednostka β -gonadotropiny kosmówkowej) i badaniem ultrasonograficznym między 11–13 t.c. Do innych badań pozwalających z wysoką skutecznością przewidywać rozwój PE należą: oznaczenie stężenia we krwi matki PLGF (łożyskowy czynnik wzrostu) i sFlt-1 (receptor naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna typu 1), a także ocena wartości wskaźnika pulsacji w tętnicach macicznych [7, 8]. Szeroko stosowany w celu oceny ryzyka PE jest ponadto kalkulator Nicolaidesa, gdzie m.in. wykorzystuje się stężenia wymienionych wyżej PLGF i PAPP-A [9, 10].

Nadciśnienie indukowane ciążą jest wieloczynnikowym procesem związanym ze zmianami w organizmie ciężarnej, wśród których największą rolę odgrywają zaburzenia implantacji łożyska, uszkodzenie śródbłonna naczyń i zwiększona wrażliwość na czynniki naczynioskurczowe. Ważną rolę w patogenezie odgrywają czynniki genetyczne oraz zaburzenia immunologiczne, związane m.in. z nietolerancją antygenów płodu i wzrostem stężenia cytokin prozapalnych.

Nadciśnienie w okresie połogu może utrzymywać się zarówno u kobiet, u których rozpoznano je w ciąży lub przed ciążą, jak i pojawiać się *de novo*, nawet w kilku kolejnych tygodniach od porodu. Ushid i in. w swojej pracy [11] wskazują, że problem występowania nadciśnienia *de novo* w okresie połogu może dotyczyć ok. 1,2% pacjentek z prawidłowymi wartościami ciśnienia przed ciążą i w jej trakcie. Jako czynniki ryzyka autorzy pracy wskazują m.in. wiek matki (35 lat i więcej), wysokie prawidłowe RR krwi w czasie ciąży, obecność białka w moczu, pierwszy poród oraz poród drogą cięcia cesarskiego, zwłaszcza wykonywany ze wskazań nagłych. Należy pamiętać, że stosowanie dużych dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych, co często ma miejsce w czasie połogu, również może prowadzić do wzrostu RR, szczególnie u pacjentek z nieprawidłową czynnością nerek.

Dokładny mechanizm występowania nadciśnienia *de novo* w okresie połogu nie jest znany, jednak fakt, iż zmiany stężenia sFlt-1 obserwowane są także w tej grupie pacjentek [12], może świadczyć o wspólnym podłożu patofizjologicznym wszystkich form nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą oraz preeklampsji. Wymaga to jednak dalszych badań.

Poniżej zaprezentowano przypadek wieloródki bez nadciśnienia w poprzednich ciążach w wywiadzie, u której wysoce zwiększone wartości RR wystąpiły dopiero w okresie połogu.

Prezentacja kliniczna

Pacjentka, lat 42, została przyjęta na oddział w 37. t.c. (ciąża IV, do porodu IV) z powodu przedwczesnego odpływania płynu owodniowego. W trakcie hospitali-

zacji rozwinęła samoistną czynność skurczową macicy. Ciąża zakończyła się porodem siłami natury, wczesny połóg powikłany był niedokrwistością. W trakcie ostatniej ciąży ani podczas 3 poprzednich ciąży u pacjentki nie obserwowano podwyższonych wartości RR ani białkomoczu.

W wykonywanych podczas ciąży rutynowych badaniach laboratoryjnych i ultrasonograficznych płodu nie zaobserwowano odchyłeń. Stężenia białka PAPP-A, sFlt-1 oraz PLGF nie były oznaczane. Wynik badania wolnego płodowego DNA wskazywał na niskie prawdopodobieństwo wad genetycznych.

W 3 dobie położu doszło do nagłego wzrostu RR do wartości 170/110 mmHg z towarzyszącymi bardzo silnymi bólami głowy, niereagującymi na leki przeciwbólowe. Wyniki morfologii krwi, prób wątrobowych oraz kreatyniny przedstawiono w poniższej tabeli 1.

W badaniu ogólnym moczu albuminurii nie stwierdzono. Na podstawie wykonanych badań wykluczono stan przedrzucawkowy oraz zespół HELLP.

Włączono amlodypinę w dawce 10 mg 1x/d, uzyskując w trakcie leczenia szpitalnego obniżenie ciśnienia do wartości prawidłowych oraz ustąpienie objawów towarzyszących nadciśnieniu. Pacjentkę wypisano z zaleceniem kontynuacji leczenia hipotensyjnego oraz kontroli ciśnienia 2–3 razy dziennie.

Trzy miesiące później w trakcie kontrolnej wizyty ambulatoryjnej stwierdzono dobrą kontrolę RR (w pomiarze gabinetowym 134/79 mmHg). Zdecydowano o utrzymaniu leczenia hipotensyjnego. Dodatkowo pacjentka zgłaszała występowanie obrzęków podudzi, prawdopodobnie związanych z zastosowaniem amlo-

dypiny. Z racji zaprzestania karmienia piersią, zdecydowano się na zastąpienie dotychczas stosowanego leku preparatem zawierającym lerkanidypinę w dawce 20 mg 1x/d. Zalecono kontynuację kontroli ciśnienia w warunkach domowych.

Obrzęki podudzi uległy znacznemu zmniejszeniu i przestały stanowić źródło dyskomfortu dla pacjentki. Z powodu obniżenia RR do wartości 110/75 mmHg, po 6 miesiącach od porodu podjęto próbę redukcji dawki lerkanidypiny do 10 mg 1x/d. Po 12 miesiącach od porodu, z uwagi na kilkukrotne zasłabnięcia ortostacyjne i ciśnienia rzędu 100/70 mmHg, lek całkowicie odstawiono, zachowując dobrą kontrolę RR (w kontrolnym pomiarze gabinetowym 115/72 mmHg).

Komentarz

Nadciśnienie tętnicze może wystąpić *de novo* w okresie położu u kobiety dotychczas zdrowej, dlatego ważne jest uświadamianie pacjentek o konieczności monitorowania RR po opuszczeniu szpitala.

W leczeniu nadciśnienia u kobiet w położu, tak samo jak u kobiet ciężarnych, należy unikać stosowania leków z grup blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (inhibitory ACE, sartany). Stosowanie tych substancji w trakcie ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane i grozi wystąpieniem poważnych wad wrodzonych u płodu, natomiast u kobiet karmiących brakuje wystarczających danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania leków z tych grup. Wytyczne ESH z 2023 r. dopuszczają zastosowanie inhibitorów ACE u kobiet karmiących, ale ograniczają

Tabela 1. Wyniki morfologii, prób wątrobowych oraz stężenia kreatyniny omawianej pacjentki, wykonanych po rozpoznaniu nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego

Parametr	Wynik	Norma
RBC	3,35 mln/ μ l	3,70–5,10 mln/ μ l
MCV	86 fl	80–99 fl
HGB	10,5 g/dl	12,0–16,0 g/dl
HCT	28,9%	37,0–47,0%
LEU	12,77 tys/ μ l	3,93–10,04 tys/ μ l
NEU	9,77 tys/ μ l	2,00–7,00 tys/ μ l
LIMF	1,77 tys/ μ l	1,00–3,50 tys/ μ l
MONO	1,13 tys/ μ l	0,20–1,00 tys/ μ l
EOS	0,09 tys/ μ l	0,10–0,50 tys/ μ l
BASO	0,0 tys/ μ l	0,0–0,1 tys/ μ l
PLT	132 tys/ μ l	140–440 tys/ μ l
AST	22 U/l	0–32 U/l
ALT	21 U/l	0–33 U/l
kreatynina	0,59 mg/dl	0,50–0,90 mg/dl
eGFR	119,00 ml/min/1,73 m ²	>60 ml/min/1,73 m ²

Źródło: wyniki pacjentki z systemu szpitalnego wykonane podczas hospitalizacji.

ich użycie do przypadków pacjentek, u których nadciśnienie współistnieje z nieprawidłową funkcją nerek lub chorobami sercowo-naczyniowymi [3]. Z powodu ryzyka zmniejszenia produkcji pokarmu, u kobiet karmiących przeciwwskazane są także diuretyki. Ze względu na zwiększone ryzyko depresji poporodowej należy rozważyć zamianę metylodopy, będącej lekiem pierwszego wyboru u kobiet w ciąży, na inny lek hipotensyjny. Wśród antagonistów receptorów beta, znacznie różniących się między sobą stopniem przenikania do pokarmu, rekomendowanymi do stosowania w okresie karmienia piersią są metoprolol oraz labetalol.

Antagoniści kanałów wapniowych, tak jak wszystkie leki hipotensyjne, przenikają do mleka matki, jednak ich niskie stężenia wydają się przemawiać za bezpieczeństwem tej klasy leków. Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników amlodypina może być zastosowana u kobiet w okresie laktacji w przypadku niedostępności nifedypiny o przedłużonym działaniu [13].

Do częstych działań niepożądanych amlodypiny należy występowanie obrzęków podudzi, niekiedy o znacznym nasileniu, spowodowanych rozszerzeniem tętniczek obwodowych i powstawaniem przesieków. Z tego względu u omawianej pacjentki zdecydowano zmienić preparat na lerkarnidypinę, charakteryzującą się lepszą tolerancją, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej skuteczności hipotensyjnej. Substancja ta – podobnie jak amlodypina – należy do dihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego, jednak od dotychczas stosowanego przez pacjentkę leku odróżnia ją większa selektywność naczyniowa i lipofilność, a przez to wolniejszy początek oraz dłuższy czas działania [14]. Wysoka lipofilność może jednak wiązać się ze zwiększonym przenikaniem do pokarmu. Dotychczas brakuje badań i rekomendacji potwierdzających bezpieczeństwo stosowania lerkarnidypiny w okresie laktacji, w związku z czym informacja o zaprzestaniu karmienia piersią miała istotne znaczenie w wyborze akurat tej substancji jako alternatywy dla amlodypiny.

Piśmiennictwo

1. Bokuda K., Ichihara A.: Preeclampsia up to date – What's going on? *Hypertens Res* 2023; 46, 1900–1907.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. i in.: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104.
3. Mancia G., Kreutz R., Brunström M. i in.: 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2023; 41.
4. Bręborowicz G.H., Czajkowski K., red. *Położnictwo i Ginekologia. Położnictwo. Tom 1.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2020.
5. Cifková R., Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K.: Nadciśnienie tętnicze a ciąża. *Choroby Serca i Naczyń* 2005; 2(2): 65–71.
6. Staboulidou I., Galindo A., Maiz N. i in.: First trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 336–339.
7. Schiettecatte J., Russcher H., Anckaert E. i in.: Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlit-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem* 2010; 43: 768–770.
8. Hirashima C., Ohkuchi A., Takahashi K. i in.: Gestational hypertension as a subclinical preeclampsia in view of serum levels of angiogenesis-related factors. *Hypertens Res* 2011; 34: 212–217.
9. The Fetal Medicine Foundation.: Assessment of risk for preeclampsia (PE). <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/background> (dostęp 29.07.2024).
10. Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou W. i in.: Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers* 2023; 9: 8.
11. Ushida T., Nakamura N., Katsuki S. i in.: New-onset postpartum hypertension in women without a history of hypertensive disorders of pregnancy: a multicenter study in Japan. *Hypertens Res* 2023; 46(12): 2583–2592.
12. Goel A., Maski M.R., Bajracharya S. i in.: Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation* 2015; 132: 1726–1733.
13. Prejbisz A., Dobrowolski P., Kosiński P. i in.: Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and longterm prognosis. *Kardiologia Pol* 2019; 77(7–8): 757–806.
14. Kostka-Jeziorny K., Tykarski A., Dzida G. i in.: Lerkarnidypina w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. *Nadciśnienie Tętnicze* 2012; 16(4): 216–223.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Maciej Zarębiński
Klinika Kardiologii Inwazyjnej,
Szpital Zachodni im. Jana Pawła II
ul. Daleka 11, 05-825 Grodzisk Mazowiecki
email: maciej@zarebinski.pl

The Anti-aging Properties of Metformin, Flozins, and GLP-1 Receptor Agonists: A Mini Review

Tymoteusz Miłuch^{1,2,A,C,D,F}

ORCID: 0000-0002-9433-6407

Mateusz Mucha^{3,D}

ORCID: 0009-0009-5617-6500

Zuzanna Roszkowska^{3,D}

ORCID: 0009-0008-8923-9689

Grzegorz Krupiński^{1,E}

ORCID: 0009-0002-5112-8015

Michał Lis^{1,4,E,F}

ORCID: 0000-0001-7675-398X

¹ Department of Internal Medicine, Endocrinology and Diabetology, Czerniakowski Hospital, Warsaw, Poland;

² Faculty of Medicine, Cardinal Stefan Wyszyński University, Warsaw, Poland;

³ Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland;

⁴ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland

A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article

DOI: 10.26399/rmp.v30.2.2024/t.miluch/m.mucha/z.roszkowska/g.krupinski/m.lis



ABSTRACT

The Anti-aging Properties of Metformin, Flozins, and GLP-1 Receptor Agonists: A Mini Review

Miłuch T.^{1,2}, Mucha M.³, Roszkowska Z.³, Krupiński G.¹, Lis M.^{1,4}

¹ Department of Internal Medicine, Endocrinology and Diabetology, Czerniakowski Hospital, Warsaw, Poland; ² Faculty of Medicine, Cardinal Stefan Wyszyński University, Warsaw, Poland; ³ Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ⁴ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland

Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are emerging health-care problems around the globe. The disturbances caused by these conditions are well-known factors leading to the acceleration of the aging process. The introduction of flozins and GLP-1 agonists has revolutionised therapeutic approaches and the efficient treatment of these disorders. Their cardio- and renoprotective properties have significantly reduced the occurrence of complications secondary to T2DM and premature deaths. In this review, we present the anti-aging mechanisms through which metformin, flozins, and GLP-1 receptor agonists act. They reverse changes in adipose tissue (such as its redistribution and reduction of brown adipose tissue), decrease inflammation, reduce oxidative stress, enhance cognition, and alleviate the symptoms of Parkinson's disease. Hence, we provide evidence that they promote 'healthy aging' and possibly lengthen life expectancy without an increase in disability. We identify the existing knowledge gaps and highlight the necessity for further research.

Keywords: metformin, flozins (SGLT2i), GLP-1 analogs (GLP-1RA), antidiabetic drugs, aging

STRESZCZENIE

Przeciwstarzeniowe działanie metforminy, flozyn oraz agonistów receptora GLP-1: Przegląd literatury

Miłuch T.^{1,2}, Mucha M.³, Roszkowska Z.³, Krupiński G.¹, Lis M.^{1,4}

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii, Diabetologii, Nefrologii, Szpital Czerniakowski, Warszawa; ² Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa; ³ Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ⁴ Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa

Otyłość, insulinooporność oraz cukrzyca typu 2 stają się coraz bardziej poważnymi problemami zdrowotnymi na świecie. Zmiany w ustroju wywołane przez te choroby są powiązane z komórkowymi mechanizmami starzenia. Pojawienie się na rynku inhibitorów SGLT2 (flozyn) oraz agonistów glukagonopodobnego peptydu 1 zrewolucjonizowało leczenie zarówno cukrzycy typu 2, jak i otyłości. Ich działanie kardio- i nefroprotekcyjne pozwoliło na skuteczne obniżenie ryzyka rozwoju powikłań i przedwczesnej śmierci pacjentów. W tej pracy przeglądowej przedstawiamy mechanizmy, w których metformina, flozyny oraz analogi GLP-1 mogą wykazać działanie spowalniające starzenie. Badania pokazują, że leki te mogą cofać zmiany zachodzące w tkance tłuszczowej spowodowane starzeniem. Redukują również nasilenie stanu zapalnego, stres oksydacyjny, poprawiają sprawność umysłową oraz w świetle nowych badań pomagają w redukcji objawów w przebiegu choroby Parkinsona. Dzięki temu promują „zdrowe starzenie” i być może mogą wydłużyć długość życia.

Słowa kluczowe: metformina, flozyny (SGLT2i), analogi GLP-1 (GLP-1RA), leki przeciwcukrzycowe, starzenie

Abbreviations: T2DM – type 2 diabetes mellitus; GLP-1RA – glucagon-like peptide 1 receptor agonist; IR – insulin resistance; SGLT2i – sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors; UCP-1 – uncoupling protein 1/thermogenin; BAT – brown adipose tissue; APSCs – adipose progenitor stem cells; mTOR – mammalian target of rapamycin; ERK – extracellular signal-regulated kinase; SASP – senescence-associated secretory phenotype; IL – interleukin; TGF- β – transforming growth factor β ; VEGF – vascular endothelial growth factor; AMPK – 5'AMP-activated protein kinase; NF- κ B – factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; CD – cluster of differentiation; TNF- α – tumor necrosis factor α ; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1; COX-2 – cyclooxygenase-2; ROS – reactive oxygen species; Nrf2 – nuclear factor erythroid 2-related factor 2; HO-1 – heme oxygenase-1; IFN- γ – Interferon γ ; AD – Alzheimer's disease; PD – Parkinson's disease; CRP – C-reactive protein; Drp1 – dynamin-related protein 1; RNS – reactive nitrogen species; PCOS – polycystic ovary syndrome

1. Introduction

Insulin resistance (IR), obesity, and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are known to accelerate the aging process. They influence metabolism and cause disturbances that have been associated with aging, such as dysfunction of adipose tissue, inflammation, and oxidative stress [1,2]. Recent years have brought a breakthrough in the management of T2DM. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide-1 receptor analogues (GLP-1RA) have revolutionized treatment outcomes. Both flozins and GLP-1RA have been found effective in prolonging lifespan by reducing cardiovascular risk and providing protective action on kidneys. As some antidiabetic drugs address the causes accelerating aging, this review will focus on their potential role in promoting 'healthy aging' within individuals.

Metformin is an essential medication used as a first-line treatment for T2DM. Its 'off-label' indications include polycystic ovary syndrome, weight gain induced by antipsychotic medications, and prevention of T2DM. Metformin decreases gluconeogenesis in the liver and improves insulin sensitivity. In terms of aging, it has been shown to reverse some aging-associated changes in the body [3]. Metformin positively influences the redistribution and dysfunction of adipose tissue, decreases inflammation, improves mitochondrial function, and restores cells' antioxidative potential.

SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin, and canagliflozin), also known as flozins, limit the reabsorption of glucose in the proximal tubule of the kidney, which results in glucosuria and under-

lies its hypoglycemic mechanism of action. SGLT2 inhibitors show cardio- and nephroprotective effects, and therefore prolong the lifespan of patients with T2DM [4]. Moreover, flozins exhibit anti-inflammatory properties, enhance mitochondrial functions, and limit DNA damage. These effects may constitute their anti-aging properties.

GLP-1RA (liraglutide, dulaglutide, semaglutide) stimulate insulin secretion when glucose levels reach supra-basal levels and inhibit glucagon release, complementing the insulinotropic effect. Moreover, they suppress appetite and promote weight loss, making them effective anti-obesity drugs [5]. GLP-1RA reduce cardiovascular incidents and show anti-inflammatory properties. GLP-1RA are also neuroprotective – they reduce neuroinflammation, enhance cognition, and limit the progression of Parkinson's and Alzheimer's diseases [6].

2. Metformin

Obesity is one of the causes of insulin resistance (IR) and type 2 diabetes. Metformin is one of the oldest drugs used to effectively address both of these disorders. As obesity is known to accelerate aging and IR increases with age, this section will focus on the role of metformin in age-related changes occurring in the body. These include dysfunction of adipose tissue, inflammaging, and oxidative str.

During aging, adipose tissue undergoes redistribution. The mass of subcutaneous fat decreases, while the reservoir of visceral fat increases. It is estimated that the mass of visceral adipose tissue increases twofold in women and fourfold in men between the 3rd and 7th decade of life [7]. This process results in IR, a higher risk of cardiovascular diseases, diabetes, and the acceleration of systemic aging. Tokubuchi et al. demonstrated that rats treated with metformin had a smaller volume of visceral adipose tissue than non-treated controls [8]. The same effect was observed in humans after 12 months of metformin therapy [9].

Brown and beige adipose tissues maintain body temperature by non-shivering thermogenesis. Their deposits decline with age, which results in disturbed energy utilization and prompts the development of obesity. Uncoupling protein 1 (UCP-1) expression decreases with age as well as the mass of brown adipose tissue (BAT) [10]. Metformin has been shown to increase UCP-1 mRNA expression in BAT. Moreover, metformin effectively reduces the expression of white adipose tissue-related genes in both the liver and visceral fat [11]. It also promotes the proliferation and differentiation of brown adipocytes, which results in an increase in BAT mass [12].

Adipose progenitor stem cells (APSCs) provide mature adipocytes, constituting the functional plasticity of adipose tissue. The proliferation and differentiation rate of APSCs decline with age, impairing lipid homeostasis in the body. Obesity is another factor prompting the dysfunction of APSCs. As a result, the liver and other tissues are exposed to greater amounts of lipotoxic free fatty acids, leading to the development of metabolic syndrome. A recent study has shown that metformin can improve the preservation of adipose stem cells by reducing their rate of proliferation and differentiation into mature adipocytes. This effect is dependent on the reduction of mTOR and ERK signaling pathways and the promotion of autophagy [13].

The accumulation of senescent cells is another component of adipose tissue aging. A decrease in cell proliferation is a major cause of lowered tissue regeneration potential, leading to systemic aging. This state results in disturbed adipogenesis, inflammation, and IR. Senescent cells can develop a senescence-associated secretory phenotype (SASP), comprising proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α), growth factors (TGF- β , VEGF), and intercellular adhesion molecules [14,15]. These are believed to further suppress adipogenesis and aggravate the aging process [16]. Metformin has been shown to decrease senescence by alleviating oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the adipose tissue of older women. This effect is mediated by the activation of 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) [17]. Metformin can also work independently of AMPK – it has been shown that metformin blocks the expression of proinflammatory cytokines, which are mostly regulated by NF- κ B, as it inhibits the phosphorylation of the IKK α / β kinase complex needed for NF- κ B activation [18]. This leads to the suppression of SASP.

The decline in APSCs, the accumulation of senescent cells, and the shift to a SASP profile lead to the infiltration of immune cells within the white adipose tissue. Metformin has been shown to exhibit immunomodulatory and immunosuppressive properties. It slows down the proliferation of lymphocytes (CD3+, CD8+) [19] and down-regulates proinflammatory cytokine secretion (IL-6, TNF- α , MCP-1) [20]. Metformin also reduces the expression of COX-2, an enzyme playing a central role in the inflammatory process [19]. The suppression of immune cell proliferation, reduction of COX-2 synthesis, and decrease in proinflammatory cytokines by metformin lead to a reduction in the low-grade inflammation that characterizes both aging and obesity.

Oxidative stress is another component of aging and obesity, damaging proteins, cells, and DNA. Metformin inhibits complex 1 of the electron transport chain, thereby reducing the production of reactive oxygen

species (ROS) in mitochondria [21]. Moreover, metformin has been found to activate antioxidant signaling pathway (Nrf2/HO-1) [22]. In clinical trials, Esteghamati et al. demonstrated that markers of oxidative stress were significantly lower among patients with diabetes treated with metformin [23]. By reducing the concentration of ROS, it also countered associated DNA damage, reducing the risk of cancer development [24]. Therefore, metformin restores the balance between ROS and antioxidants.

A meta-analysis conducted by Campbell et al. proved that metformin reduces the risk of diseases of aging and can extend the lifespan of individuals [25]. It acts through various mechanisms whose effects sum up to reverse aging-associated processes. Metformin improves the function of adipose tissue, reduces inflammation, restores the ROS-antioxidant balance, and protects proteins and DNA. It enhances insulin sensitivity in tissues and improves glucose metabolism. Gathered evidence suggests that metformin might be able to prolong lifespan and reverse the pro-aging reaction of the organism to obesity.

However, even though metformin has been shown to reduce body visceral fat among adolescents with obesity, this effect was not observed among women with polycystic ovary syndrome (PCOS) [26]. The heterogeneity of different study results reveals the need for conducting systematic reviews with meta-analyses on the subject to identify the patients who would benefit most from metformin treatment. The effect of up-regulating UCP-1 mRNA expression observed in animal models was not shown among women with PCOS either (1500 mg metformin per day for 60 days) [27]. The data on improving mitochondrial function is very promising, but still not entirely conclusive [28]. Future study protocols should include interventions on different subjects (both adolescents and adults diagnosed with simple obesity, PCOS, T2DM, or non-alcoholic fatty liver disease, as well as healthy patients) and testing at several time points to verify if metformin positively influences the mass of visceral fat and BAT activity.

3. Glucagon-like peptide-1 receptor analogs (GLP-1RA)

GLP-1RA constitute a relatively novel group of drugs used to treat T2DM. Not only do they effectively lower glycaemia, but they also decrease the risk of cardiovascular incidents and preserve renal function [29]. GLP-1RA also promote weight loss and exhibit anti-inflammatory activity in various organs.

Chronic kidney disease is common among the older population and is associated with T2DM [30,31]. This suggests that controlling glucose levels, especially in

diabetic patients, is beneficial for kidneys. GLP-1 analogues present renoprotective properties, particularly affecting macroalbuminuria, in patients with T2DM [32]. In a mouse model of diabetes, exenatide was found to reduce albuminuria, glomerular hypertrophy, type IV collagen, and lipid accumulation in kidneys. It also improved glomerular hyperfiltration, ameliorated oxidative stress, and reduced macrophage infiltration [33]. Moreover, Muskiet et al. found that exenatide acutely improved glomerular filtration rate ($P=0.015$), effective renal plasma flow ($P=0.015$), and glomerular pressure ($P=0.015$) in men with obesity [34]. A recent clinical trial conducted by Perkovic et al. proved semaglutide to reduce the risk of major kidney disease events (kidney failure, >50% reduction of estimated glomerular filtration rate, death) by 24% compared to placebo among patients with T2DM and chronic kidney disease [35]. Additionally, Mann et al. showed that monotherapy with semaglutide reduces the risk of kidney disease events as effectively as polytherapy with semaglutide and an SGLT2 inhibitor [36].

In a study from 2012, Cechin et al. found that exenatide reduced levels of IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-7, TNF- α , and IFN- γ in human pancreatic islet cultures. Furthermore, they observed that administering the drug to immunodeficient mice that received human islet transplantation upregulated serine proteinase inhibitor 9, which promotes apoptosis, thus preventing further islet degradation [37].

Hogan et al. demonstrated that GLP-1RA therapy reduces levels of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) and increases the secretion of anti-inflammatory adiponectin in patients with T2DM, independently of weight loss and glycemic effects [38]. They also observed a decrease in the concentration of sCD163 (an inflammatory macrophage activator), which is known to increase with age and is associated with age-related diseases [39]. This indicates that GLP-1RA exhibit anti-aging properties by modulating inflammation and immune response.

Rakipovski et al. have demonstrated that liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis, even independently of their beneficial effect on cholesterol levels [40]. The mechanism is not fully understood yet, although it is hypothesized that the anti-inflammatory action of GLP-1RA might prevent plaque formation [40]. It was found that liraglutide suppresses foam cell formation by downregulating CD36, which results in a lower uptake of low-density lipoprotein by these cells [41]. These results are consistent with the outcome of a meta-analysis conducted by Kristensen et al., which proved the cardioprotective effect of GLP-1RA [42].

Inflammation is associated with many diseases related to aging, including Alzheimer's disease

(AD), Parkinson's disease (PD), osteoarthritis, and more [43,44]. GLP-1RA therapy has also been found to exert neuroprotective effects in AD and PD animal models by attenuating neuroinflammation, which is associated with the progression of these diseases [45]. It reduces microglial activation in mice carrying genes for amyloid precursor protein and tau plaque formation. Moreover, they preserve dopaminergic neurons and alleviate brain inflammation in mice with a PD model induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, which degrades dopaminergic neurons [46]. Athauda et al. conducted a clinical trial that revealed that exenatide improved motor scores in patients with PD [47]. Exenatide was also found effective in alleviating PD symptoms in a systematic review and meta-analysis conducted by Wang et al. [48]. A Cochrane review conducted by Mulvaney et al. indicated that there is low-certainty evidence that exenatide improves motor impairment in patients with PD, although its effect on non-motor symptoms remained unclear [49].

Moreover, Meissner et al. have proved lixisenatide to limit the progression of early PD and even cause slight improvement. Participants in the control group received a placebo, and their symptoms worsened during the course of the study (12 months) [50].

Liraglutide enhanced synaptic plasticity (induced by a weak stimulation protocol) in the hippocampus of rats, although exenatide impaired it [51]. Moreover, Gejl et al. showed that liraglutide increases glucose transfer via the blood-brain barrier and net clearances of glucose in the brain in patients with AD. This resulted in an improvement of the total cognitive score in the participants [52]the transporters become a potential target of therapy. The incretin hormone GLP-1 prevents the decline of cerebral metabolic rate for glucose (CMR_{glc}). Unfortunately, no positive impact was observed when exenatide was given to patients with AD in Mullins et al.'s research. However, it should be mentioned that their study was terminated early [53], and therefore is not entirely conclusive. A meta-analysis performed by Bi et al. included studies with patients diagnosed with AD, diabetes mellitus, or both, and taking exenatide or liraglutide. Treatment with GLP-1RA was found to improve cognitive functions when compared to placebo. As the authors mention, only five studies were included and the sample size was limited, so the results should be interpreted with caution [54].

Moreover, a meta-analysis of preclinical studies found GLP-1RA effective in the acute treatment of ischemic stroke by reducing inflammation, endothelial leakage, oxidative stress, and apoptosis [55]. The results of these studies are promising; however, more research on human subjects is needed.

Gathered data strongly suggest that GLP-1RA exhibit anti-aging properties. These drugs have been found to prolong lifespan by reducing cardiovascular diseases and protecting renal function. Moreover, they reduce inflammation, which is another factor associated with aging. Unexpectedly, GLP-1RA were also found to improve cognition and possibly limit the progression of PD and AD.

4. Flozins – SGLT2i

The most widely used flozins are dapagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin, and canagliflozin. They have been widely used in the treatment of T2DM due to their ability to reduce glycosylated hemoglobin levels without inducing hypoglycemia. Moreover, they show additional benefits, such as weight loss, and improve several biochemical parameters including lipid profile, hyperuricemia, and blood pressure.

The increasing prevalence of diabetes mellitus has led to a rise in diseases based on vascular impairment, such as retinopathy, kidney dysfunction, and diabetic foot ailments. These can be caused by vascular impairments, which are a consequence of aging. This results in arterial stiffness and accelerated pulse wave transmission. Vascular aging usually starts at the molecular level and includes factors such as DNA damage and chronic inflammation.

Chronic inflammation can lead to endothelial dysfunction and exacerbate atherosclerosis [56]. Furthermore, higher levels of CRP and IL-6 are correlated with aortic sclerosis [57]. Empagliflozin and dapagliflozin can alleviate endothelial inflammation induced by TNF α in vitro [58], and therefore decrease CRP and IL-6 secretion. DNA damage can include several forms such as partial deletions, extrusions, or double-stranded breaks. It can modulate gene expression or lead to apoptosis due to escalating damage [59].

The loss of mitochondrial membrane potential and respiratory capacity generally occurs, usually associated with an increase in oxygen free radicals [60]. Interestingly, SGLT2i prescribed under pathological conditions have revealed beneficial effects in terms of mitochondrial dynamics. Empagliflozin, for instance, has shown the ability to delay microvascular endothelial cell senescence and improve angiogenesis. It works through the activation of AMPK and the consequent inhibition of mitochondrial fission via suppression of Drp1 mitochondrial recruitment [61]. In another study, the cardioprotective effects of SGLT2i were linked to an improvement in mitochondrial functionality via the normalization of mitochondrial membrane potential, Ca²⁺ homeostasis, decreased ROS and RNS (reactive nitrogen species) production, a recovered

ADP/ATP ratio, and balance between fusion- and fission-related proteins [62].

Moreover, empagliflozin enhanced the expression of UCP1 (probably via AMPK signaling) in mice. This led to metabolic changes and weight loss. The effect is caused by the browning of white adipose tissue and counteracts the changes occurring during aging [63]. Furthermore, a systematic review with a meta-analysis of randomized controlled trials conducted by Wang et al. revealed that SGLT2i reduce the mass of visceral adipose tissue, subcutaneous adipose tissue, and ectopic liver fat more effectively than other antidiabetic drugs and placebo [64]. Therefore, they reverse adipose tissue redistribution, which characterizes aging. However, Rayeev et al. did not report a reduction in visceral and subcutaneous adipose tissue in patients taking dapagliflozin for 12 weeks. Nevertheless, liver fat decreased significantly in participants when compared to controls (on placebo). This may suggest that longer exposure to the drug is needed to observe a positive change in adipose tissue mass and distribution.

Moreover, flozins exhibit a neuroprotective effect. They have the ability to cross the blood-brain barrier and target SGLT1 and SGLT2 receptors that are also expressed in the central nervous system [65]. Due to their ability to reduce vascular inflammation and oxidative stress, flozins can decrease cardiovascular risk. Research conducted by Irace et al. showed that 3 months of therapy with flozins regressed complex intima-media thickness, which is a marker of early atherosclerosis [66]. Atherosclerosis impairs cerebral blood flow and contributes to developing neurological dysfunctions such as dementia [67].

A recent systematic review and meta-analysis conducted by Tang et al. in 2023 showed promising results that patients taking SGLT2i have a lower risk of developing all-cause dementia. The review included three observational studies with heterogeneous results, and therefore its outcome should be interpreted with caution. However, its findings should encourage further research, as dementia is associated with major disability and a low quality of life [68].

5. Discussion

Throughout this paper, we have demonstrated that metformin, flozins, and GLP-1RA may present anti-aging properties through various mechanisms of action. All of them were found to reduce inflammation. Moreover, metformin and SGLT2i enhance mitochondrial function and therefore reduce oxidative stress caused by ROS/antioxidant imbalance. Both flozins and GLP-1RA exhibit cardio- and renoprotective effects. Metformin counteracts adipose tissue redistribi-

bution, increases the mass of brown adipose tissue, and reduces cell senescence. GLP-1RA can improve cognition and alleviate the symptoms of AD and PD. These effects reverse some of the changes occurring through the course of aging, making antidiabetic drugs an interesting topic for further investigation.

Data on the positive influence of GLP-1RA on neurodegenerative disorders is limited, and therefore even meta-analyses are not entirely conclusive on their role in preventing or managing these diseases. Even if the results are promising, more research is needed to determine their efficacy. Hopefully, ongoing clinical trials with liraglutide and semaglutide (NCT04777396, NCT04777409, NCT02953665, NCT03659682) will provide us with more answers.

Although research presents us with promising results on the anti-aging properties of the aforementioned drugs, there are still not enough studies focusing on aging itself. They do not cover the topic comprehensively. In order to establish the hypothesis of anti-aging effects, more studies need to be conducted. Fortunately, there are ongoing clinical trials that aim to address this statement. One of them (NCT04401904) focuses on age-related processes and the impact on them by using SGLT2 inhibitors [69]. Another one (NCT05302596) investigates the influence of semaglutide on age-related diseases and, importantly, muscle strength, which correlates with longer preservation of health and independence [70]. Moreover, even more studies are being conducted on the role of metformin in aging and age-related biomarkers[71–73].

Considering the previously cited research, some properties were studied only on rodent models, indicating that research on humans must be included in further approaches. Different results from preclinical and clinical studies may arise from varying concentrations of the drug; for example, relative doses of metformin range from 0.15-1 for clinical trials compared to 2-45 for in vivo trials [28,74]. It would also be beneficial to delve into the topic of synergistic effects of the mentioned drugs. Moreover, further research should determine the effects and safety profile of antidiabetic drug administration with no absolute indications but as a form of prevention, aimed at extending life expectancy. Even if all of the mentioned drug classes are successfully used together, possible drug interactions should also be taken into consideration.

References

- Ou M.Y., Zhang H., Tan P.C. et al.: Adipose Tissue Aging: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cell Death Dis* 2022; 13(4): 300. doi:10.1038/s41419-022-04752-6.
- Ferrucci L., Fabbri E.: Inflammation: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15(9): 505-522. doi:10.1038/s41569-018-0064-2.
- Corcoran C., Jacobs T.F.: Metformin. In: StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL); 2023.
- Padda I.S., Mahtani A.U., Parmar M.: Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. In: StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL); 2023.
- Logan C., Costello R.A.: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. In: StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL); 2024; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/> (accessed 05.01.2024).
- Kopp K.O., Glotfelty E.J., Li Y. et al.: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res* 2022; 186: 106550. doi:10.1016/j.phrs.2022.106550.
- Hunter G.R., Gower B.A., Kane B.L.: Age Related Shift in Visceral Fat. *Int J Body Compos Res* 2010; 8(3): 103-108.
- Tokubuchi I., Tajiri Y., Iwata S. et al.: Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS One* 2017; 12(2): e0171293. doi:10.1371/journal.pone.0171293.
- Tock L., D'Amato A.R., de Piano A. et al.: Long-Term Effects of Metformin and Lifestyle Modification on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Obese Adolescents. *J Obes* 2010; 2010: e831901. doi:10.1155/2010/831901.
- Zoico E., Rubele S., De Caro A. et al.: Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 368. doi: 10.3389/fendo.2019.00368.
- Kim E.K., Lee S.H., Jhun J.Y. et al.: Metformin Prevents Fatty Liver and Improves Balance of White/Brown Adipose in an Obesity Mouse Model by Inducing FGF21. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: e5813030. doi:10.1155/2016/5813030.
- Karise I., Bargut T.C., del Sol M. et al.: Metformin enhances mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipocytes of mice. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 1156-1165. doi:10.1016/j.biopha.2019.01.021.
- Chinnapaka S., Yang K.S., Flowers Q. et al.: Metformin Improves Stemness of Human Adipose-Derived Stem Cells by Downmodulation of Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) and Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) Signaling. *Biomedicines* 2021; 9(12): 1782. doi:10.3390/biomedicines9121782.
- De Ycaza A.E.E., Søndergaard E., Morgan-Bathke M. et al.: Senescent cells in human adipose tissue: A cross-sectional study. *Obesity (Silver Spring)* 2021; 29(8): 1320-1327. doi:10.1002/oby.23202.
- Frasca D., Blomberg B.B.: Adipose tissue, immune aging and cellular senescence. *Semin Immunopathol* 2020; 42(5): 573-587. doi:10.1007/s00281-020-00812-1.
- Xu M., Palmer A.K., Ding H. et al.: Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. *Elife* 2015; 4: e12997. doi:10.7554/eLife.12997.
- Le Pelletier L., Mantecon M., Gorwood J. et al.: Metformin alleviates stress-induced cellular senescence of aging human adipose stromal cells and the ensuing adipocyte dysfunction. *Elife* 2021; 10: e62635. doi:10.7554/eLife.62635.
- Moiseeva O., Deschênes-Simard X., St-Germain E. et al.: Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation. *Aging Cell* 2013; 12(3): 489-498. doi:10.1111/acer.12075.
- Bajetto A., Pattarozzi A., Siritto R. et al.: Metformin potentiates immunosuppressant activity and adipogenic differentiation of human umbilical cord-mesenchymal stem cells. *Int Immunopharmacol* 2023; 124(Pt B): 111078. doi:10.1016/j.intimp.2023.111078.
- Cruciani S., Garroni G., Pala R. et al.: Metformin and Vitamin D Modulate Inflammation and Autophagy during Adipose-Derived Stem Cell Differentiation. *Int J Mol Sci* 2021; 22(13): 6686. doi:10.3390/ijms22136686.
- Fontaine E.: Metformin-Induced Mitochondrial Complex I Inhibition: Facts, Uncertainties, and Consequences. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 753. doi: 10.3389/fendo.2018.00753.
- Li Y., Zhou T., Edwards P.A. et al.: Metformin inhibits oxidative stress and enhances anti-oxidative signaling pathway in human retinal vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(9): 5479.
- Esteghamati A., Eskandari D., Mirmiranpour H. et al.: Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2013; 32(2): 179-185. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.006.
- Algire C., Moiseeva O., Deschênes-Simard X. et al.: Metformin Reduces Endogenous Reactive Oxygen Species and

- Associated DNA Damage. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5(4): 536-543. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0536.
25. Campbell J.M., Bellman S.M., Stephenson M.D. et al.: Metformin Reduces All-Cause Mortality and Diseases of Ageing Independent of Its Effect on Diabetes Control: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Res Rev* 2017; 40: 31-44. doi:10.1016/j.arr.2017.08.003.
 26. Lord J., Thomas R., Fox B. et al.: The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome—a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2006; 113(7): 817-824. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.00966.x.
 27. Oliveira F.R., Mamede M., Bizzi M.F. et al.: Effects of Short Term Metformin Treatment on Brown Adipose Tissue Activity and Plasma Irisin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Horm Metab Res* 2020; 52(10): 718-723. doi:10.1055/a-1157-0615.
 28. Mohammed I., Hollenberg M.D., Ding H. et al.: A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 718942. doi:10.3389/fendo.2021.718942.
 29. Basalay M.V., Mastitskaya S., Mroczek A. et al.: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. *Cardiovasc Res* 2016; 112(3): 669-676. doi:10.1093/cvr/cvw216.
 30. Levey A.S., Inker L.A., Coresh J.: Chronic Kidney Disease in Older People. *JAMA* 2015; 314(6): 557-558. doi:10.1001/jama.2015.6753.
 31. Pyram R., Kansara A., Banerji M.A. et al.: Chronic Kidney Disease and Diabetes. *Maturitas* 2012; 71: 94-103. doi:10.1016/j.maturitas.2011.11.009.
 32. Vitale M., Haxhi J., Cirrito T. et al.: Renal protection with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 54: 91-101. doi:10.1016/j.coph.2020.08.018.
 33. Filippatos T.D., Elisaf M.S.: Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World J Diabetes* 2013; 4(5): 190-201. doi:10.4239/wjd.v4.i5.190.
 34. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Smits M.M. et al.: Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(2): 178-185. doi:10.1111/dom.12601.
 35. Perkovic V., Tuttle K.R., Rossing P. et al.: Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391(2): 109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347.
 36. Mann J.F.E., Rossing P., Bakris G. et al.: Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med* 2024; 1-1. doi:10.1038/s41591-024-03133-0.
 37. Cechin S.R., Pérez-Álvarez I., Fenjves E. et al.: Anti-Inflammatory Properties of Exenatide in Human Pancreatic Islets. *Cell Transplant* 2012; 21(4): 633-648. doi:10.3727/096368911X576027.
 38. Hogan A.E., Gaoatswe G., Lynch L. et al.: Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2014; 57(4): 781-784. doi:10.1007/s00125-013-3145-0.
 39. Martin G.E., Gouillou M., Hearps A.C. et al.: Age-Associated Changes in Monocyte and Innate Immune Activation Markers Occur More Rapidly in HIV Infected Women. *PLoS One* 2013; 8(1): e55279. doi:10.1371/journal.pone.0055279.
 40. Rakipovski G., Rolin B., Nøhr J. et al.: The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Transl Sci* 2018; 3(6): 844-857. doi:10.1016/j.jacbts.2018.09.004.
 41. Tashiro Y., Sato K., Watanabe T. et al.: A glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses macrophage foam cell formation and atherosclerosis. *Peptides* 2014; 54: 19-26. doi:10.1016/j.peptides.2013.12.015.
 42. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S. et al.: Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(10): 776-785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
 43. McGeer P.L., McGeer E.G.: Inflammation and the Degenerative Diseases of Aging. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1035: 104-116. doi:10.1196/annals.1332.007.
 44. Fülöp T., Larbi A., Witkowski J.M.: Human Inflammaging. *Gerontology* 2019; 65(5): 495-504. doi:10.1159/000497375.
 45. Batista A.F., Bodart-Santos V., De Felice F.G. et al.: Neuroprotective Actions of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogues in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *CNS Drugs* 2019; 33(3): 209-223. doi:10.1007/s40263-018-0593-6.
 46. Feng P., Zhang X., Li D. et al.: Two novel dual GLP-1/GIP receptor agonists are neuroprotective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2018; 133: 385-394. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.02.012.
 47. Athauda D., Maclagan K., Skene S.S. et al.: Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10103): 1664-1675. doi:10.1016/S0140-6736(17)31585-4.
 48. Wang S.Y., Wu S.L., Chen T.C. et al.: Antidiabetic Agents for Treatment of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(13): 4805. doi:10.3390/ijerph17134805.
 49. Mulvaney C.A., Duarte G.S., Handley J. et al.: GLP-1 Receptor Agonists for Parkinson's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7(7): CD012990. doi:10.1002/14651858.CD012990.pub2.
 50. Meissner W.G., Remy P., Giordana C. et al.: Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2024; 390(13): 1176-1185. doi:10.1056/NEJMoa2312323.
 51. McClean P.L., Gault V.A., Harriott P. et al.: Glucagon-like peptide-1 analogues enhance synaptic plasticity in the brain: A link between diabetes and Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2010; 630(1-3): 158-162. doi:10.1016/j.ejphar.2009.12.023.
 52. Gejl M., Brock B., Egefjord L. et al.: Blood-Brain Glucose Transfer in Alzheimer's Disease: Effect of GLP-1 Analog Treatment. *Sci Rep* 2017; 7(1): 17490. doi:10.1038/s41598-017-17718-y.
 53. Mullins R.J., Mustapic M., Chia C.W. et al.: A Pilot Study of Exenatide Actions in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2019; 16(8): 741-752. doi:10.2174/1567205016666190913155950.
 54. Bi Z., Wang L., Wang W.: Evaluating the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cognitive function in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med* 2023; 32(11): 1223-1231. doi:10.17219/acem/161734.
 55. Marlet I.R., Ölmestig J.N.E., Vilsbøll T. et al.: Neuroprotective Mechanisms of Glucagon-like Peptide-1-Based Therapies in Ischaemic Stroke: A Systematic Review Based on Pre-Clinical Studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 122(6): 559-569. doi:10.1111/bcpt.12974.
 56. Chao J., Guo Y., Chao L.: Protective Role of Endogenous Kallistatin in Vascular Injury and Senescence by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 4138560. doi:10.1155/2018/4138560.
 57. Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A.: Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circ Res* 2018; 123(7): 825-848. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
 58. Uthman L., Homayr A., Juni R.P. et al.: Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 2019; 53(5): 865-886. doi:10.33594/000000178.
 59. Martinet W., Knaapen M.W.M., De Meyer G.R.Y. et al.: Elevated Levels of Oxidative DNA Damage and DNA Repair Enzymes in Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation* 2002; 106(8): 927-932. doi:10.1161/01.cir.0000026393.47805.21.
 60. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al.: The Hallmarks of Aging. *Cell* 2013; 153(6): 1194-1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
 61. Zhou H., Wang S., Zhu P. et al.: Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol* 2018; 15: 335-346. doi:10.1016/j.redox.2017.12.019.
 62. Durak A., Olgar Y., Degirmenci S. et al.: A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 144. doi:10.1186/s12933-018-0790-0.
 63. Xu L., Xu C., Liu X. et al.: Empagliflozin Induces White Adipocyte Browning and Modulates Mitochondrial Dynamics

- in KK Cg-Ay/J Mice and Mouse Adipocytes. *Front Physiol* 2021; 12: 745058. doi:10.3389/fphys.2021.745058.
64. Wang X., Wu N., Sun C. et al.: Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr* 2023; 15(1): 113. doi:10.1186/s13098-023-01085-y.
65. Tahara A., Takasu T., Yokono M. et al.: Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. *J Pharmacol Sci* 2016; 130(3): 159-169. doi:10.1016/j.jphs.2016.02.003.
66. Irace C., Casciaro F., Scavelli F.B. et al.: Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 52. doi:10.1186/s12933-018-0695-y.
67. Shabir O., Berwick J., Francis S.E.: Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis. *BMC Neurosci* 2018; 19: 62. doi:10.1186/s12868-018-0465-5.
68. Tang H., Shao H., Shaaban C.E. et al.: Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Geriatr Soc* 2023; 71(7): 2096-2106. doi:10.1111/jgs.18306.
69. Study Details: SGLT2 Inhibition in Older Obese Adults with Pre-Diabetes. *ClinicalTrials.gov*; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401904?term=Aging&intr=SGLT2%20inhibitor&rank=2> (accessed 03.01.2024).
70. Study Details: Semaglutide Use in Elderly Obese Patients. *ClinicalTrials.gov*; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05302596?term=Aging&intr=GLP1%20receptor%20agonist&rank=1> (accessed 03.01.2024).
71. Study Details: Antecedent Metabolic Health and Metformin Aging Study. *ClinicalTrials.gov*; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04264897?term=Aging&intr=Metformin&rank=1> (accessed 03.01.2024).
72. Study Details: Metformin in Longevity Study (MILES). *ClinicalTrials.gov*; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02432287?term=Aging&intr=Metformin&rank=2> (accessed 03.01.2024).
73. Study Details: Effect of Metformin on Frailty in 12 Subjects. *ClinicalTrials.gov*; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03451006?term=Aging&intr=Metformin&rank=3> (accessed 03.01.2024).
74. Badrick E., Renehan A.G.: Diabetes and cancer: 5 years into the recent controversy. *Eur J Cancer* 2014; 50(12): 2119-2125. doi:10.1016/j.ejca.2014.04.032.

Conflict of interest

Michał Lis reports receiving lecture fees from Novo Nordisk, AstraZeneca, Sanofi, Boehringer Ingelheim International. Tymoteusz Miłuch, Mateusz Mucha, Zuzanna Roszkowska and Grzegorz Krupiński declare no conflict of interest.

Correspondence address:

Tymoteusz Miłuch
Czerniakowski Hospital in Warsaw
Internal Medicine Department with Endocrinology
and Diabetology Subdepartment and Nephrology
Subdepartment with Dialysis Station
Stępińska 19/25 St.
00-739 Warsaw, Poland
e-mail:
tymoteusz.miluch@szpitalczerniakowski.waw.pl

Nowe metody leczenia biologicznego w toczeniu rumieniowatym układowym

Aleksandra Cieplińska^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0003-3067-3978

Agnieszka Kuzio^{2,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0007-7335-479X

Kinga Ziojła-Lisowska^{3,A,C,E,F}

ORCID: 0009-0001-9364-8150

¹ Powiatowe Centrum Zdrowia Sp. z o.o., Otwock;

² Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej, Rzeszów;

³ Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Kraków

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.2.2024/a.cieplinska/a.kuzio/k.ziojla-lisowska



STRESZCZENIE

Nowe metody leczenia biologicznego w toczeniu rumieniowatym układowym

Cieplińska A.¹, Kuzio A.², Ziojła-Lisowska K.³

¹ Powiatowe Centrum Zdrowia Sp. z o.o., Otwock; ² Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej, Rzeszów; ³ Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Kraków

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą zapalną, dotyczącą zarówno dorosłych, jak i dzieci. Jej zmienny przebieg utrudnia standaryzację leczenia pacjenta. Skomplikowana zależność między ryzykiem genetycznym a dysregulacją nabytej i wrodzonej komponenty odpowiedzi odpornościowej prowadzi do nadprodukcji interferonu (IFN) typu I i innych cytokin, aktywacji dopełniacza oraz odkładania się kompleksów immunologicznych, a ostatecznie do stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek. Konwencjonalna terapia obejmuje leki przeciwzapalne i immunosupresyjne. Do tych grup należą leki przeciwmalaryczne, glikokortykosteroidy (GC) i terapie celowane. Jednakże pomimo standardowego leczenia immunosupresyjnego dochodzi do zaostrzeń choroby oraz pojawiania się skutków ubocznych prowadzonej terapii. Wspomniane działania niepożądane, konsekwencje wysokodawkowej immunosupresji i zwiększona wiedza na temat mechanizmów zaangażowanych w patogenezę SLE, a także dostępność leków biologicznych, doprowadziły do zastosowania środków biologicznych ukierunkowanych na różne ścieżki patogenetyczne. Z powodzeniem użyto belimumabu, leku nakierowanego na limfocyty B, który został zatwierdzony do leczenia SLE. W leczeniu stosuje się także rytuksymab (RTX), środek nakierowany przeciwko CD20 oraz anifrolumab, lek nakierowany na receptor IFN typu I. Wprowadzenie tych i szeregu innych leków biologicznych zapoczątkowało nową erę w leczeniu SLE.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, SLE, leczenie biologiczne, belimumab, anifrolumab

ABSTRACT

New Methods of Biological Treatment in Systemic Lupus Erythematosus

Cieplińska A.¹, Kuzio A.², Ziojła-Lisowska K.³

¹ District Health Center Sp. z o.o. in Otwock, Poland; ² St. Jadwiga Queen Clinical Provincial Hospital No. 2 in Rzeszów, Poland; ³ Ludwik Rydygier Memorial Specialized Hospital in Kraków, Poland

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease affecting both adults and children. Its variable course complicates the standardization of patient treatment. The complex relationship between genetic risk and dysregulation of both innate and adaptive immune responses leads to overproduction of type I interferon (IFN) and other cytokines, complement activation and immune complex deposition, ultimately resulting in inflammation and tissue damage. Conventional therapy includes anti-inflammatory and immunosuppressive drugs such as antimalarials, glucocorticoids (GC) and targeted therapies. Despite standard immunosuppressive treatment, disease flares and therapy-related side effects occur. These adverse effects, the consequences of high-dose immunosuppression and the increasing knowledge of the mechanisms involved in SLE pathogenesis, along with the availability of biologic agents, have led to the use of biologics targeting different pathogenic pathways. Belimumab, a B-lymphocyte-targeting drug, has been successfully used and approved for the treatment of SLE. Other treatments include rituximab (RTX), targeting CD20, and anifrolumab, targeting the type I IFN receptor. The introduction of these and several other biologics has ushered in a new era in the treatment of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus, SLE, biologic treatment, belimumab, anifrolumab

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest przewlekłą, wieloukładową chorobą autoimmunizacyjną o nieznannej etiologii i złożonej patogenezie, obejmującej czynniki: genetyczne, środowiskowe, hormonalne, epigenetyczne oraz immunoregulacyjne. Elementy te działają sekwencyjnie lub równocześnie, prowadząc do zmian w układzie odpornościowym [1]. Choroba charakteryzuje się występowaniem patogennych autoprzeciwciał i odkładaniem się w tkankach kompleksów immunologicznych, które prowadzą do wystąpienia stanu zapalnego w wielu narządach. Choć dokładne mechanizmy patofizjologiczne są niejasne, wiadomo, że aktywacja szlaku interferonu (IFN) typu I jest głównym mediatorem patogenetycznym [2]. Ten szlak sygnałowy, naśladując odpowiedź przeciwwirusową, wydaje się przyczyniać do immunopatologii poprzez wzmacnianie odpowiedzi autoreaktywnej, w tym z zaangażowaniem mechanizmów humoralnych. Ostatecznie prowadzi to do wytworzenia autoreaktywnych komórek plazmatycznych i produkcji przeciwciał przeciwjądrowych [1].

Toczeń rumieniowaty układowy dotyka głównie kobiety (stosunek 9:1) w wieku 15–45 lat, niemniej starszy wiek w momencie wystąpienia choroby jest uważany za dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju uszkodzeń narządowych. Ogólna częstość występowania wynosi w Europie 20–517,5 przypadków na 100 000 osób.

Choroba może przebiegać według 3 wzorców aktywności w czasie: przewlekłe aktywne, nawracająco-remisyjne i długo nieaktywne oraz wpływać na wiele narządów, a objawy kliniczne i ich nasilenie są bardzo zróżnicowane [3]. Mogą obejmować m.in. zmiany skórne i w błonach śluzowych, w nerkach, w układach: pokarmowym, oddechowym i krążenia, objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i neuropsychiatryczne, a także symptomy niespecyficzne, takie jak zmęczenie i gorączka [2]. Ze względu na różnorodne manifestacje kliniczne SLE ma ogromny wpływ na jakość życia pacjenta. Przewlekłe nasilenie choroby i zaostrzenia są bezpośrednio związane z wyższymi kosztami leczenia (leki, hospitalizacje, badania diagnostyczne, wizyty u specjalistów), narastaniem uszkodzeń narządowych i przedwczesną śmiertelnością (stosunek 2–4:1 w porównaniu z populacją kontrolną). W SLE, podobnie jak w innych chorobach przewlekłych, uszkodzenie narządów jest z definicji nieodwracalne [3].

Rozpoznanie SLE może stanowić wyzwanie i chociaż ustalono kilka kryteriów klasyfikacji, ich użyteczność w warunkach klinicznych jest nadal przedmiotem dyskusji. Żadna pojedyncza cecha kliniczna ani nieprawidłowość w wynikach badań laboratoryjnych nie mogą potwierdzić diagnozy. Zamiast tego chorobę

diagnozuje się na podstawie zestawu objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz odpowiednich badań laboratoryjnych.

Charakterystyczną cechą SLE są przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) – ich obecność jest niezbędną do postawienia rozpoznania według aktualnych kryteriów klasyfikacyjnych ACR/EULAR 2018. Dodatni wynik ANA stwierdza się w ponad 97% przypadków choroby. Można go jednak zaobserwować również w innych zaburzeniach i u znacznej części zdrowej populacji, a jego swoistość wynosi zaledwie 20%. Dlatego też dodatni wynik ANA nie potwierdza diagnozy SLE, ale ujemny sprawia, że jest ona znacznie mniej prawdopodobna. Inny typ przeciwciał to przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu (dsDNA), które mają ponad 95% swoistości wobec SLE, ale występują jedynie u ok. 60–70% pacjentów. Zatem ujemny wynik anty-dsDNA nie wyklucza rozpoznania. Ich obecność może potwierdzić test immunofluorescencyjny na komórkach *Critidia luciliae*. W SLE przeciwciała anty-dsDNA mogą korelować z aktywnością choroby i rozwojem toczniowego zapalenia nerek. U pacjentów z SLE lub jego podejrzeniem wykonuje się także badanie składowych dopełniacza C3 i C4, których niski poziom wskazuje na ich zużycie i może korelować z aktywnością choroby. Wykonuje się także oznaczenie markerów stanu zapalnego. Stężenie białka C-reaktywnego jest zwykle prawidłowe, podobnie jak prokalcytonina – służą one do różnicowania z infekcją. W celu oceny stopnia zaawansowania wykonuje się pełną morfologię krwi, badania czynności wątroby i nerek oraz pozostałe badania w zależności od zajęcia konkretnych narządów [4].

Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi ACR/EULAR 2018 postawienie rozpoznania SLE jest możliwe po uzyskaniu co najmniej 10 punktów spośród domen klinicznych i immunologicznych, z zastrzeżeniem, że co najmniej 1 kryterium kliniczne zostanie spełnione oraz gdy pacjent ma potwierdzoną obecność ANA we krwi w mianie powyżej 1:80. Wyróżnia się 7 kryteriów klinicznych, do których zalicza się domeny: konstytucyjną, skórą, neurologiczną, hematologiczną, nerkową, zapalenie stawów i/lub błon surowiczych, oraz 3 kryteria immunologiczne, w których bierze się pod uwagę obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, wysoko swoistych autoprzeciwciał dla SLE (anty-dsDNA, anty-Sm) oraz stężenie składowych C3 i C4 dopełniacza. Za każdą składową pacjent uzyskuje określoną liczbę punktów, które następnie sumuje się i sprawdza, czy wynik przekracza próg konieczny do rozpoznania choroby [5].

Leczenie tocznia rumieniowatego układowego koncentruje się na kontrolowaniu stanu zapalnego, zapobieganiu uszkodzeniom narządów, poprawie jakości

życia i osiągnięciu niskiej aktywności choroby lub remisji w celu zapewnienia długoterminowego przeżycia [2]. Postępowanie jest głównie podyktowane zajęciem układów narządów [4].

Celem niniejszego artykułu był przegląd literatury na temat leków stosowanych w leczeniu SLE, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia biologicznego. Do identyfikacji odpowiednich badań wykorzystano wyszukiwarkę PubMed/MEDLINE. Przedmiotem poszukiwań były publikacje prezentujące najnowocześniejszą wiedzę w tej dziedzinie [6].

Farmakoterapia toczenia rumieniowatego układowego

W leczeniu zaburzeń immunologicznych w SLE stosuje się głównie leki przeciwzapalne i immunosupresyjne. Do tych grup należą leki przeciwmalaryczne, glikokortykosteroidy (GC) i terapie celowane. Leczenie chorób autoimmunizacyjnych za pomocą leków przeciwmalarycznych ma długą historię, a chlorochina (CQ) i hydroksychlorochina (HCQ) są ciągle jednymi z podstawowych leków. Główne skutki leków przeciwmalarycznych to blokowanie receptorów Toll-podobnych oraz hamowanie: aktywności lizosomów i autofagów, sygnalizacji i wydzielania prozapalnych cytokin, proliferacji komórek T [7, 8, 9].

Hydroksychlorochina jest ogólnie dobrze tolerowana i wykazano, że zmniejsza ryzyko zaostrzeń choroby [10], wydłuża oczekiwaną długość życia [11], zmniejsza ryzyko zakrzepicy [12] i ma pozytywny wpływ na choroby skóry [13] oraz objawy z układu mięśniowo-szkieletowego. Co ważne, wczesne zastosowanie HCQ bywa korzystne, ponieważ może spowodować spadek stężenia cytokin zapalnych i IFN typu I u pacjentów z niepełnym SLE [14]. Stosowanie HCQ podczas ciąży zmniejsza również ryzyko przedwczesnego porodu [15, 16] i bloku serca płodu u matek anty-Ro-dodatnich [17].

Istnieją dane potwierdzające stosowanie innych leków przeciwmalarycznych (m.in. CQ i chinakryna) w leczeniu SLE, ale np. wyższy wskaźnik toksyczności wobec siatkówki w przypadku CQ ogranicza jej powszechne stosowanie [18]. Obecnie w Polsce leki te nie są dostępne.

Skutki uboczne stosowania HCQ mogą obejmować zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rzadziej toksyczność względem siatkówki, która może prowadzić nawet do ślepoty [19], oraz kardiomiopatię. Uszkodzenie siatkówki można ograniczyć poprzez odpowiednie dawkowanie i coroczne badania przesiewowe po pierwszych 5 latach stosowania HCQ [20]. Monitorowanie poziomu HCQ we krwi może być również przydatne do identyfikowania pacjentów o podwyższonym ryzyku toksyczności względem siatkówki [21].

Glikokortykosteroidy mogą szybko zmniejszyć aktywność choroby na początku terapii, ale zaleca się wczesne odstawienie tej grupy leków także w nefropatii toczniowej (LN) – rekomendacje EULAR/ERA-EDTA. Siła GC w łagodzeniu stanu zapalnego jest powiązana z szerokim spektrum wpływu na układ odpornościowy – GC zmniejszają bowiem wydzielanie cytokin, ekspresję cząstek, hamują ruch leukocytów i ich dostęp do miejsc zapalenia oraz zakłócają funkcje leukocytów, fibroblastów i komórek śródbłonna [22]. Są one tradycyjnie stosowane jako szybko działający sposób uzyskania kontroli nad aktywnością choroby. W przypadku toczniowego zapalenia nerek, ciężkich zmian hematologicznych lub chorób ośrodkowego układu nerwowego pożądanym jest ograniczenie dawkowania steroidów jedynie do niezbędnych przypadków i stopniowa redukcja dawek, jeśli to możliwe, ponieważ stosowanie steroidów silnie koreluje z kumulacją uszkodzeń w czasie u pacjentów [23, 24].

Oprócz leków przeciwmalarycznych i GC wybór dodatkowych metod leczenia pacjentów z SLE zależy od objawów choroby u pacjenta. W przypadku zapalenia stawów: metotreksat [25], leflunomid [26] i mykofenolan mofetylu [27] mogą przynieść korzyści i pozwolić na zmniejszenie dawki steroidów. Wykazano również, że metotreksat ogólnie łagodzi globalną aktywność SLE [25]. Podobne właściwości ma także azatiopryna [18]. Natomiast leczenie cyklofosfamidem jest zwykle zarezerwowane dla objawów ze strony narządów, takich jak zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub toczniowe zapalenie nerek. Ponieważ standardowe leczenie immunosupresyjne jest nieswoiste, opracowano leki biologiczne i przygotowywanych jest kilka innych, których celem jest osiągnięcie celowanej immunomodulacji, remisji choroby i poprawy jakości życia.

Najnowsze osiągnięcia terapeutyczne

Występowanie zaostrzeń, zajęcie narządów docelowych, niewystarczająca odpowiedź u niektórych pacjentów z SLE na konwencjonalne leczenie immunosupresyjne oraz działania niepożądane szeroko stosowanych leków immunosupresyjnych przyczyniły się do wprowadzenia środków biologicznych do leczenia SLE [28, 29]. Zastosowano leki ukierunkowane na różne ścieżki patogenetyczne. W szczególności badane są środki nakierowane na komórki B, IFN oraz inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF- α).

Do leków biologicznych stosowanych i wykazujących korzystne działanie w SLE zalicza się: belimumab [30, 31, 32, 33], anifrolumab, ustekinumab oraz rytuksymab (RTX) [34, 35, 36], który jest stosowany *off-label*. Badane są także inne środki biologiczne ukierunkowane na limfocyty B [37].

Belimumab

Belimumab jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD257, blokującym efekt czynnika z rodziny TNF, aktywującego limfocyty typu B. Został zatwierdzony do leczenia SLE u dorosłych i dzieci odpowiednio w 2011 i 2019 r. i był pierwszym lekiem na SLE zatwierdzonym przez FDA od ponad 50 lat. W przeciwieństwie do RTX, który został opracowany poza dziedziną reumatologii, belimumab został opracowany z myślą o SLE. Jest to lek o udowodnionej skuteczności w kontrolowaniu aktywności choroby, ograniczaniu zaostrzeń i umożliwianiu redukcji dawki GC. Belimumab należy rozważyć u pacjentów z toczniem bez zajęcia nerek, nieodpowiednio reagujących na HCQ, GC i leki immunosupresyjne [18]. Lepszą odpowiedź obserwuje się u pacjentów z zajęciem skóry i układu mięśniowo-szkieletowego. Wykazano również, że belimumab zmniejsza albuminurię i łagodzi objawy neuropsychiatryczne w toczniu [38]. Chociaż lek ten jest wskazany u pacjentów z toczniem bez zajęcia nerek, obecnie istnieją badania wykazujące obiecujące wyniki w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. W LN leczenie belimumabem doprowadziło do poprawy funkcji nerek [39]. Belimumab zmniejszał także ryzyko zgonu związanego z zajęciem tych narządów. W kilku badaniach podejmowano próby sekwencyjnego stosowania RTX, a następnie belimumabu [40, 41], a także jednoczesnego stosowania obu leków. Wyniki są obiecujące [42], wskazują na możliwy efekt synergiczny [43].

Rytuksymab

Rytuksymab jest jednym z najstarszych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20, niszczącym limfocyty B poprzez indukowanie śmierci komórkowej. Lek ten zmniejsza liczbę limfocytów B, oszczędzając przy tym komórki macierzyste i plazmatyczne, ponieważ nie zawierają one wspomnianego antygeny. Rytuksymab niszczy limfocyty B poprzez cytotoksyczność zależną od przeciwciał i dopełniacza, indukuje apoptozę komórek B oraz zmniejsza proliferację [44].

Głównymi wskazaniami do stosowania RTX są różnego rodzaju chłoniaki niezłośliwe oraz przewlekła białaczka limfocytowa. Korzystne działanie wykazuje również w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, innych zapaleniach naczyń związanych z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilii oraz w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. W dotychczasowych wskazaniach ma dobrze poznany profil bezpieczeństwa [45]. Można go także stosować w leczeniu opornego na leczenie SLE z objawami nerkowymi i neuropsychiatrycznymi. W kompleksowym przeglądzie wykazano, że RTX powoduje znaczną poprawę w zakresie objawów ogólnoustrojowych

u >90% przypadków tocznia. Zmniejsza też aktywność choroby oraz przyczynia się do zmniejszenia dawek steroidów. Jest także korzystny w leczeniu zapalenia stawów i trombocytopenii. Lek nie został jeszcze zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) do leczenia SLE, ponieważ w niektórych badaniach nie osiągnięto głównych punktów końcowych [44], aczkolwiek może być stosowany *off-label*. Dotyczy to zwłaszcza wspomnianych wcześniej trudnych przypadków ciężkiego toczniowego zapalenia nerek lub tocznia z objawami neuropsychiatrycznymi [6]. W przeprowadzonych randomizowanych badaniach klinicznych, oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku, nie udało się osiągnąć pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, jednakże wykazano korzystne efekty w grupie leczonej, w skład której wchodził Afroamerykanie i Latynosi [46].

Stwierdzono także, że lek zmniejsza częstotliwość zaostrzeń. Ponadto, grupa pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek wykazała znaczną poprawę w zakresie stężenia składników dopełniacza i miana przeciwciał anti-dsDNA. We wspomnianych badaniach poddano również ocenie bezpieczeństwo leku [44]. Większość działań niepożądanych dotyczyła infekcji górnych dróg oddechowych i działań związanych bezpośrednio z infuzją. U żadnego pacjenta nie rozwinęła się postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, chociaż w literaturze opisano pojedyncze przypadki [46].

Nie ma wątpliwości, że terapie ukierunkowane na limfocyty B są fundamentem w leczeniu SLE. Chociaż w randomizowanych badaniach klinicznych nie udało się osiągnąć pierwszorzędowych punktów końcowych dla RTX, zmniejszenie liczby komórek CD20-dodatnich dało obiecujące wyniki w warunkach klinicznych. Jednakże nadal wymaga wyjaśnienia, która grupa pacjentów z aktywnym SLE odniosłaby korzyści ze stosowania leków niszczących limfocyty B [46].

Okrelizumab, obinutuzumab, ofatumumab i inne

Jako alternatywną metodę leczenia pacjentów nieodpowiadających na leczenie RTX w SLE zaproponowano nowszą generację humanizowanych środków anti-CD20, dopuszczonych do leczenia stwardnienia rozsianego i nowotworów złośliwych z komórek B, takich jak ofatumumab i okrelizumab. Leki te rzadziej powodują powstawanie przeciwciał przeciwciał, a przeciwciała monoklonalne drugiej generacji, takie jak obinutuzumab, powodują gwałtowniejszy spadek liczby limfocytów B [47].

Okrelizumab charakteryzuje się większymi efektami cytotoksyczności zależnej od przeciwciał i niższymi efektami cytotoksyczności zależnej od dopełniacza w porównaniu z RTX u pacjentów z SLE. Lek ten

badano z korzystnym skutkiem u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, wykazano jednak wysoki odsetek poważnych infekcji [44] i z tego względu zdecydowano o przedwczesnym zakończeniu leczenia pacjentów w próbie badawczej. Niemniej, wstępne wyniki sugerowały, że okrelizumab może wykazywać pewną skuteczność w leczeniu LN [48].

Obinutuzumab oraz ofatumumab są lekami ukierunkowanymi na limfocyty B, które również można podawać pacjentom z SLE. Badania przeprowadzone *in vitro* wykazały, że środki te mogą indukować większą cytotoksyczność limfocytów B. Następnie zasugerowano, że można je podawać u pacjentów z toczniem, którzy nie odpowiadają na leczenie RTX lub wystąpiły u nich reakcje nadwrażliwości na wlew leku [44].

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że ofatumumab u wielu pacjentów może powodować poprawę serologicznych markerów aktywności choroby, a u połowy pacjentów z LN osiągnięto remisję nerkową w ciągu 6 miesięcy [48]. Ofatumumab jest dobrze przyjmowany i może stanowić alternatywną metodę leczenia SLE, ukierunkowaną na limfocyty B [44].

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko innym cząsteczkom powierzchniowym komórek B są również testowane w SLE, ale dotychczas nie uzyskano istotnych efektów terapeutycznych [3]. Jednym z nich jest obekselimab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD19, skierowane przeciwko FcγR1b, który jest odwracalnym inhibitorem komórek B. Postawiono hipotezę, że leczenie biologiczne ukierunkowane na komórki CD19 może prowadzić do znacznego zmniejszenia liczby limfocytów B i komórek plazmatycznych u pacjentów z toczniem. Lek oceniano w randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z umiarkowanym SLE [44], jednakże nie wykazano obiecujących efektów [6], nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego i nie przeprowadzono dalszych badań [44].

Innym lekiem jest epratuzumab – humanizowane przeciwciało wiążące się z glikoproteiną CD22 na powierzchni dojrzałych komórek B [48] i przekazujące im sygnał negatywny, prowadzący do hamowania ich aktywności komórkowej [6]. Przeprowadzone badania kliniczne, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku, zostały jednak przedwcześnie przerwane i wykazały, że u pacjentów leczonych epratuzumabem w skojarzeniu ze standardową terapią nie zaobserwowano poprawy wskaźników odpowiedzi w porównaniu z obserwowaną poprawą w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu ze standardową terapią [48].

Anifrolumab

Anifrolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ [49] skierowanym przeciwko receptorowi

IFN typu I, który może odgrywać rolę w patogenezie SLE. Mutacja genetyczna polegająca na wzmocnieniu funkcji w szlaku IFN może wiązać się bowiem z większym ryzykiem choroby. Pacjenci z rozpoznaniem SLE i potwierdzonym wysokim poziomem IFN typu I mogą mieć bardziej aktywną chorobę i toczniowe zapalenie nerek lub inne ciężkie objawy.

Anifrolumab, który wiąże się z receptorem IFN typu I, wykazał dobre wyniki u pacjentów cierpiących na twardzinę ograniczoną (LoSc). Ponieważ zaobserwowano podobieństwa w odpowiedzi IFN pomiędzy LoSc a SLE, lek ten testowano również u pacjentów z tą chorobą. W przeprowadzonych badaniach klinicznych, oceniających bezpieczeństwo i skuteczność leku, stwierdzono, że anifrolumab istotnie zmniejszał aktywność choroby w porównaniu z grupą placebo, przy większej sile efektu u pacjentów z wysoką sygnaturą IFN. Osiągnięto także szybszy efekt w redukcji dawek GC [6]. Wyniki wykazały również, że niepożądane zdarzenia u pacjentów w grupie otrzymującej lek obejmowały zakażenia dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli i reakcje związane z podaniem leku, jednakże liczba tych zdarzeń była niższa niż w grupie placebo [48]. Badania te doprowadziły do zatwierdzenia anifrolumabu przez FDA w leczeniu SLE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z wyłączeniem pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek lub zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Został również zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków w 2022 r. jako dodatkowa metoda leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego SLE, pomimo leczenia konwencjonalnego [44].

Od czasu aktualizacji zaleceń dotyczących postępowania w SLE i LN, opublikowanych w 2019 i 2020 r., tempo nowych zmian w możliwościach leczenia znacznie wzrosło. Postępy te dały impuls do aktualizacji zaleceń European Alliance of Associations for Rheumatology w 2023 r. Jedno z nich sugeruje, że w przypadku pacjentów niereagujących na HCQ lub tych, którzy nie są w stanie zmniejszyć dawki GC poniżej poziomu akceptowalnego dla leczenia przewlekłego, należy rozważyć dodanie leków immunomodulujących/immunosupresyjnych i/lub leków biologicznych (np. belimumabu lub anifrolumabu). Ponadto podkreślono, że leczenie aktywnej choroby skóry powinno obejmować środki stosowane miejscowo, leki przeciwmalaryczne oraz/lub GC systemowe w miarę potrzeb, z uwzględnieniem rozważenia metotreksatu, mykofenolatu, anifrolumabu lub belimumabu jako terapii drugiego rzutu [50].

Obecnie brak danych dotyczących stosowania anifrolumabu u kobiet w ciąży lub karmiących piersią oraz u pacjentów pediatrycznych. Dane dotyczące pacjentów geriatrycznych (w wieku 65 lat i starszych) są ograniczone. Niektóre z tych kwestii prawdopodobnie

będą rozpatrywane w trakcie kolejnych – już trwających – badań nad lekiem [51].

Od 1.09.2023 r. anifrolumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego. Objęto go refundacją dla pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią SLE [52]. Głównym wskazaniem do jego zastosowania jest uzupełniające leczenie u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym SLE mimo stosowania standardowego leczenia [53]. Trwa wiele badań klinicznych nad anifrolumabem, które wzbogacą wiedzę na temat efektów leczenia [51].

Ustekinumab

Ustekinumab jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko podjednostce p40, występującej zarówno na budującej cząsteczki interleukinie (IL) 12, jak i IL-23. Interleukina 12 odgrywa kluczową rolę w indukowaniu różnicowania komórek T pomocniczych (Th) do komórek Th1, a IL-23 w aktywacji komórek Th17 i późniejszym wydzielaniu IL-17 [54]. Podwyższone poziomy stężenia wspomnianych IL wykryto w próbkach surowicy i tkanek od pacjentów z SLE, przy czym ekspresja wspólnej podjednostki p40 była zwiększona u nieleczonych pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi.

Ustekinumab został zatwierdzony do stosowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo leku u pacjentów z aktywnym SLE oceniano w randomizowanych badaniach klinicznych. Wysunięto wniosek, że ustekinumab nie wykazał wyższości nad placebo w populacji dorosłych z aktywnym SLE, ale działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa leku. Pomimo tendencji wskazującej na możliwość większego ograniczenia stosowania steroidów w grupie leczonej w porównaniu z grupą placebo nie było wystarczających dowodów na poparcie kontynuacji stosowania ustekinumabu u pacjentów z SLE [53].

Inhibitory kinaz janusowych

Kinazy janusowe (JAK) to wewnątrzkomórkowe kinazy tyrozynowe, które przekazują sygnały za pomocą cytokin poprzez fosforylację innych białek, zwłaszcza białek transduktora sygnałowego i aktywatora transkrypcji (STAT) [56]. Wyróżniamy 4 typy JAK: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2. Od JAK1 i JAK3 zależnych jest wiele cytokin, m.in.: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21. JAK1 jest także kluczowa dla IL-6, IL-11, czynnika hamującego białaczkę, czynnika stymulującego kolonie granulocytów oraz IFN. JAK2 z kolei jest istotna dla cytokin wykazujących działanie zbliżone do hormonów – prolaktyny, hormonu wzrostu, erytropoetyny,

trombopoetyny, a także dla IL-3, IL-5 oraz czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów. Mimo iż początkowo uznawano, że TYK2 jest związana z działaniem IFN, późniejsze badania wykazały, że jest powiązana głównie z IL-12 [57, 58]. Nieprawidłowa aktywacja szlaku JAK i STAT jest powszechna w SLE, przyczyniając się do uszkodzeń w tkankach docelowych [56].

Inhibitory JAK wiążą się z enzymatycznie aktywną domeną JAK, blokując w ten sposób jej aktywność i indukowane przez cytokiny przekazywanie sygnału [6]. Leki te zostały zatwierdzone do leczenia kilku chorób reumatycznych, ale dotychczas nie do leczenia SLE. Niemniej, tofacytynib, baricytynib i deukrawacytynib wykazały pewną skuteczność w leczeniu tej choroby. Stwierdzono, że tofacytynib, inhibitor JAK1/3, obniżał poziom cholesterolu, poprawiał czynność naczyń i zmniejszał stężenie IFN typu I u pacjentów z SLE. Baricytynib, inhibitor JAK1/2, wykazywał znaczną poprawę w zakresie wysypek toczniowych i zapalenia stawów w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2 i 3, ale wyników niestety nie udało się powtórzyć w innym badaniu klinicznym fazy 3 [56, 59, 60]. Deukrawacytynib, selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej 2 (TYK2), zapewniał większy odsetek odpowiedzi niż placebo w międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym SLE i będzie badany w innych, większych badaniach. Istnieje potencjał wykorzystania TYK2 jako obiecującej terapii w SLE [56].

Podsumowanie

Aby uniknąć długotrwałego narażenia na GC, w przypadku SLE zaleca się wczesne zastosowanie leków immunosupresyjnych. Leczenie uzupełniające belimumabem oraz anifrolumabem należy rozważyć u pacjentów, którzy nie odpowiadają na kombinacje HCQ i GC z lekami immunosupresyjnymi lub bez nich. Obecne zalecenia nie wymagają wcześniejszego niepowodzenia leczenia jednym lub większą liczbą leków konwencjonalnych przed rozpoczęciem leczenia czynnikiem biologicznym, chociaż w większości przypadków rozsądne może być wypróbowanie co najmniej jednego konwencjonalnego leku immunosupresyjnego. Pomimo że belimumab wykazał skuteczność zarówno w badaniach klinicznych, jak i w warunkach rzeczywistych i ma bezpieczny, długoterminowy profil skutków ubocznych, nie jest panaceum na wszystkie objawy u pacjentów z SLE. W badaniach klinicznych co najmniej 40% pacjentów z SLE nie wykazało klinicznie znaczącej odpowiedzi na belimumab, co sugeruje, że aktywność choroby zależy od innych szlaków. Ponadto, biorąc pod uwagę jego koszt, belimumab jest rzadko dostępny jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z SLE.

W przypadku anifolumabu szybka indukcja poprawy klinicznej stanowi jedną z głównych zalet leczenia. Aspekt ten jest bardzo istotny w przypadku zmian skórnych, gdyż pozwala na ograniczenie rozwoju zmian bliznowatych, dyspigmentacji i łysienia bliznowaciejącego, które mogą mieć wpływ na codzienne życie pacjentów. Co więcej, anifrolumab może również skutecznie przeciwdziałać objawom w obrębie błony śluzowej, które zaliczają się do spektrum trudnych cech toczenia [61, 62]. Również niski wskaźnik działań niepożądanych sprawia, że terapia tym lekiem jest łatwa w prowadzeniu i potencjalnie wiąże się z wysokim stopniem przestrzegania zaleceń przez pacjenta.

Wprowadzenie RTX, belimumabu oraz leków biologicznych ukierunkowanych na limfocyty B otworzyło nową erę w leczeniu SLE i rozszerzyło spektrum terapeutyczne we wszystkich podgrupach pacjentów z toczeniem. Trwają prace nad nowymi czynnikami biologicznymi i małymi cząsteczkami ukierunkowanymi na różne ścieżki patogenetyczne. Chociaż osiągnięto znaczny postęp w leczeniu SLE, potrzebne są dalsze prace, aby w dalszym ciągu uwzględniać postępy terapeutyczne i zapewnić lepszą jakość życia pacjentów z tą chorobą.

Piśmiennictwo

1. Doglio M., Alexander T., Del Papa. N. i in.: New insights in systemic lupus erythematosus: From regulatory T cells to CAR-T-cell strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150(6): 1289–1301.
2. Bruce I.N., Golam S., Steenkamp J. i in.: Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res* 2022; 11(10): 765–777.
3. de Larrinoa I.R.F.F., Lozano M.J.C., Fernández-Cid C.M. i in.: Preventing organ damage in systemic lupus erythematosus: the impact of early biological treatment. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2022; 22(7): 821–829.
4. Justiz Vaillant A.A., Goyal A., Varacallo M.: Systemic Lupus Erythematosus; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/> (dostęp 4.01.2024).
5. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. i in.: 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151–1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
6. Pawlak-Buś K., Schmidt W., Dudzic E. i in.: Current treatment of systemic lupus erythematosus: A clinician's perspective. *Rheumatology International* 2023; 43: 1395–1407.
7. Ziegler H.K., Unanue E.R.: A decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79:175–178. doi: 10.1073/pnas.79.1.175.
8. Sperber K., Quraishi H., Kalb T.H. i in.: Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. *J Rheumatol* 1993; 20: 803–808.
9. Kyburz D., Brentano F., Gay S.: Mode of action of hydroxychloroquine in RA-evidence of an inhibitory effect on toll-like receptor signaling. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 458–459. doi: 10.1038/ncprheum0292.
10. Almeida-Brasil C.C., Hanly J.G., Urowitz M. i in.: Flares after hydroxychloroquine reduction or discontinuation: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 370–378.
11. Shinjo S.K., Bonfá E., Wojdyla D. i in.: Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 855–862.
12. Petri M., König M.F., Li J. i in.: Association of higher hydroxychloroquine blood levels with reduced thrombosis risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 997–1004.
13. Shipman W.D., Vernice N.A., Demetres M. i in.: An update on the use of hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 709–722.
14. Lambers W.M., Westra J., Bootsma H. i in.: Hydroxychloroquine suppresses interferon-inducible genes and B cell activating factor in patients with incomplete and new-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2021; 48: 847–851.
15. Olsen N.J., McAloose C., Carter J. i in.: Clinical and immunologic profiles in incomplete lupus erythematosus and improvement with hydroxychloroquine treatment. *Autoimmune Dis* 2016; 2016: 8791629.
16. Balevic S.J., Weiner D., Clowse M.E.B. i in.: Hydroxychloroquine PK and exposure-response in pregnancies with lupus: the importance of adherence for neonatal outcomes. *Lupus Sci Med* 2022 9: e000602.
17. Izmirly P., Kim M., Friedman D.M. i in.: Hydroxychloroquine to prevent recurrent congenital heart block in fetuses of anti-SSA/Ro-positive mothers. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 292–302.
18. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J. i in.: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update.
19. Muller R.: Systemic toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine: prevalence, mechanisms, risk factors, prognostic and screening possibilities. *Rheumatology International* 2021; 41: 1189–1202.
20. Rosenbaum J.T., Costenbader K.H., Desmarais J. i in.: American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Rheumatologic Dermatology Society, and American Academy of Ophthalmology 2020 joint statement on hydroxychloroquine use with respect to retinal toxicity. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 908–911.
21. Petri M., Elkhalfa M., Li J. i in.: Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 448–453.
22. Jia W.Y., Zhang J.J.: Effects of glucocorticoids on leukocytes: genomic and non-genomic mechanisms. *World J Clin Cases* 2022; 10: 7187–7194. doi: 10.12998/wjcc.v10.i21.7187.
23. Ugarte-Gil M.F., Mak A., Leong J. i in.: Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med* 2021; 8: e000590.
24. Apostolopoulos D., Kandane-Rathnayake R., Louthrenoo W. i in.: Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus with no clinical or serological disease activity: A multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e24–e30.
25. Sakthiswary R., Suresh E.: Methotrexate in systemic lupus erythematosus: A systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014; 23: 225–235.
26. Carrión-Barberà I., Polino L., Mejía-Torres M. i in.: Leflunomide: A safe and effective alternative in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2022; 21: 102960.
27. Olivieri G., Ceccarelli F., Natalucci F. i in.: Five-years drug survival of mycophenolate mofetil therapy in patients with systemic lupus erythematosus: comparison between renal and non-renal involvement. *Joint Bone Spine* 2021; 88: 105246.
28. Marinho A., Delgado A., J., Fortuna J. i in.: Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence and practice-based guidance. *Front Immunol* 2023; 14: 1117699.
29. Bakshi J., Segura B.T., Wincup C. i in.: Unmet needs in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55: 352–367.
30. Navarra S.V., Guzmán R.M., Gallacher A.E. i in.: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–731.
31. Blair H.A., Duggan S.T.: Belimumab: A review in systemic lupus erythematosus. *Drugs* 2018; 78: 355–366.

32. Poh Y.J., Baptista B., D'Cruz D.P.: Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: A review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 925–938.
33. Wallace D.J., Ginzler E.M., Merrill J.T. i in.: Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1125–1134.
34. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J. i in.: Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222–233.
35. Pirone C., Mendoza-Pinto C., van der Windt D.A. i in.: Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47: 384–396.
36. Iwata S., Saito K., Hirata S. i in.: Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 802–811.
37. Lee W.S., Amengual O.: B cells targeting therapy in the management of systemic lupus erythematosus. *Immunol Med* 2020; 43: 16–35.
38. Plüß M., Tampe B., Niebusch N. i in.: Clinical efficacy of routinely administered belimumab on proteinuria and neuropsychiatric lupus. *Front Med* 2020; 7: 222.
39. Furie R., Rovin B.H., Houssiau F. i in.: Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383: 1117–1128.
40. Shipa M., Embleton-Thirsk A., Parvaz M. i in.: Effectiveness of belimumab after rituximab in systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1647–1657.
41. Petricca L., Gigante M.R., Paglionico A. i in.: Rituximab followed by belimumab controls severe lupus nephritis and bullous pemphigoid in systemic lupus erythematosus refractory to several combination therapies. *Front Med* 2020; 7: 553075.
42. Kraaij T., Arends E.J., van Dam L.S. i in.: Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus: 2-year results. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1474–1483.
43. Kraaij T., Kamerling S.W.A., de Rooij E.N.M. i in.: The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2018; 91: 45–54.
44. Athanassiou P., Athanassiou L.: Current treatment approach, emerging therapies and new horizons in systemic lupus erythematosus. *Life* 2023; 13: 1496. doi: 10.3390/life13071496.
45. Randall K.L.: Rituximab in autoimmune diseases. *Aust Prescr* 2016; 39(4): 131–134. doi: 10.18773/austprescr.2016.053.
46. Abid N., Manaye S., Naushad H. i in.: The safety and efficacy of rituximab and belimumab in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Cureus* 2023; 15(6): e40719. doi: 10.7759/cureus.40719.
47. Rodziewicz M., Mendoza-Pinto C., Dyball S. i in.: Predictors and prognostic factors influencing outcomes of anti-CD20 monoclonal antibodies in systemic lupus erythematosus: A systematic review update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2024; 65: 152346. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152346.
48. Han Y., Liu L., Zang B. i in.: Advances in natural products and antibody drugs for SLE: new therapeutic ideas. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1235440. doi: 10.3389/fphar.2023.1235440.
49. Kalunian K.C., Furie R., Morand E.F. i in.: A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2023; 75(2): 253–265. doi: 10.1002/art.42392.
50. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J. i in.: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 0: 1–15. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
51. Tang W., Tummala R., Almquist J. i in.: Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of anifrolumab. *Clinical Pharmacokinetics* 2023; 62: 655–671. doi: 10.1007/s40262-023-01238-2.
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. Załącznik B.150; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnegoprzeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (dostęp 2.02.2024).
53. Opis substancji anifrolumab; <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=21120> (dostęp 2.02.2024).
54. Chan J., Giles D., Walters P.P. i in.: Safety and efficacy of biological agents in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *BMC Rheumatology* 2023; 7: 37. doi: 10.1186/s41927023-00358-3.
55. Van Vollenhoven R.F., Kalunian K.C., Dörner T. i in.: Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 1556–1563.
56. Nikolopoulos D., Parodis I.: Janus kinase inhibitors in systemic lupus erythematosus: implications for tyrosine kinase 2 inhibition. *Front Med* 2023; 10: 1217147. doi: 10.3389/fmed.2023.1217147.
57. Choy E.H.: Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology* 2019; 58: 953962. doi: 10.1093/rheumatology/key339.
58. Yamaoka K., Saharinen P., Pesu M. i in.: Protein family review The Janus kinases (Jaks). *Genome Biology* 2004; 5(12): article 253.
59. Morand E.F., Vital E.M., Petri M. i in.: Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). *Lancet* 2023; 401: 1001–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02607-1.
60. Petri M., Bruce I.N., Dörner T. i in.: Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). *Lancet* 2023; 401: 1011–1009. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02546-6.
61. Shaw K., Taylor D., Sanchez-Melendez S. i in.: Improvement in Mucosal Discoid Lupus Erythematosus with Anifrolumab. *Clin Exp Dermatol* 2023; 27: 11ad190.
62. Shaw K., Sanchez-Melendez S., Taylor D. i in.: Assessment of clinical response to anifrolumab in patients with refractory discoid lupus erythematosus. *JAMA Dermatol* 2023; 159: 560–563.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Cieplińska
Powiatowe Centrum Zdrowia Sp. z o.o.
05-400 Otwock
Batorego 44
aleksandracieplinska7@gmail.com

Wieloletnie przeżycie pacjentek z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi – opisy przypadków

Zuzanna Zajdel^{1,A,B,C,D,E} Joanna Filipow^{1,A,B,C,D,E} Monika Żeleźnicka^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-8658-7054 ORCID: 0009-0002-3491-9667 ORCID: 0009-0001-4476-8201

Filip Grydź^{1,A,B,C,D,E}

Tomasz Sarosiek^{2,A,B,C,D,F}

ORCID: 0009-0001-6341-7810

ORCID: 0000-0002-1741-1733

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie;

² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych,
D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.2.2024/z.zajdel/j.filipow/m.zeleznicka/f.grydz/t.sarosiek



STRESZCZENIE

Wieloletnie przeżycie pacjentek z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi – opisy przypadków

Zajdel Z.¹, Filipow J.¹, Żeleźnicka M.¹, Grydź F.¹, Sarosiek T.²

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa; ² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

Od wielu lat rak piersi zajmuje pierwsze miejsce jeśli chodzi o zachorowania na nowotwory złośliwe wśród kobiet zarówno w Polsce, jak i na świecie. Stanowi drugą przyczynę zgonów wśród pacjentek onkologicznych. Zidentyfikowano wiele czynników zwiększających ryzyko wystąpienia raka piersi, ale także opracowano metody badań przesiewowych celem profilaktyki zachorowań w poszczególnych grupach ryzyka. Warto zaznaczyć złożoność etiologii i morfologii raka piersi oraz wagę badania histopatologicznego w planowaniu procesu terapeutycznego. Ten etap decyduje o rokowaniu oraz wyborze i intensyfikacji schematów leczenia. W tym artykule skupimy się na nowotworach HR+/HER2+, których komórki wykazują ekspresję receptorów estrogenowych (estrogen receptor, ER) i progesteronowych (progesterone receptor, PgR) oraz dodatni status receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentek z tym rozpoznaniem wynosi 85,7–91,5% jednak zdecydowanie się obniża (45,8%) przy obecności przerzutów odległych.

Opisane przypadki dotyczą zaawansowanego stadium choroby – u każdej z pacjentek wystąpiły przerzuty odległe. Mimo względnie niskiego wskaźnika 5-letniego przeżycia i niekorzystnego rokowania, pacjentki żyją już od diagnozy odpowiednio: 14, 8 i 10 lat.

Artykuł ma na celu podkreślenie istotności stosowania terapii spersonalizowanej oraz ukazanie celu i skutków edukacji pacjentów w temacie profilaktyki nowotworów piersi. Warto zaznaczyć ewolucję w dostępności i metodach leczenia raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, wieloletnie przeżycie, HER2, luminalny B, progresja

ABSTRACT

Long-term Survival in Patients with Advanced HER2-positive Breast Cancer – Case Reports

Zajdel Z.¹, Filipow J.¹, Żeleźnicka M.¹, Grydź F.¹, Sarosiek T.²

¹ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland; ² Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, LUX MED Oncology Hospital, Warsaw, Poland

For many years, breast cancer has been the leading cause of cancer among women, both in Poland and around the world. It is the second cause of death among women diagnosed with cancer. Many factors increasing the risk of developing breast cancer have been identified, but screening methods have also been developed to prevent the disease in specific risk groups. It is worth emphasizing the complexity of the etiology and morphology of breast cancer and the importance of histopathological examination in planning the therapeutic process. This stage determines prognosis, selection and intensification of treatment regimens. In this article, we focus on HR+/HER2+ tumors which cells express ER (estrogen receptor), PgR (progesterone receptor) and HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) receptor status. The 5-year survival rate in patients with this diagnosis ranges 85.7–91.5%, but in the presence of distant metastases it significantly decreases (45.8%).

Following cases concern an advanced stage of the disease – each patient had distant metastases. Despite the relatively low 5-year survival rate and unfavorable prognosis, patients have been living from the diagnoses for as follows: 14, 8 and 10 years.

The aim of the article is to emphasize the importance of using the role of personalized therapy and to show the purpose and effects of patient education in breast cancer prevention. It is worth paying attention to the evolution of the availability and methods of treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer, long-term survival, HER2-positive, luminal B, progression

Wstęp

Od wielu lat rak piersi zajmuje pierwsze miejsce jeśli chodzi o zachorowania na nowotwory złośliwe wśród kobiet zarówno w Polsce, jak i na świecie, zachowując tendencję wzrostową. W 2021 r. rak piersi był najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce – 21 079 przypadków zachorowań, co stanowiło 24,2% wszystkich zachorowań na nowotwory. Przez wiele lat rak piersi był najbardziej śmiertelnym nowotworem złośliwym u kobiet, lecz obecnie zajmuje drugie miejsce, zaraz po raku płuca. W 2021 r. zarejestrowano 6 406 zgonów z powodu raka piersi, co stanowiło 14,9% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych [1]. W porównaniu z danymi z 2020 r. nastąpił wzrost zarówno pod względem zapadalności, jak i umieralności z powodu raka piersi. W 2020 r. odnotowano 17 756 przypadków zachorowań, co stanowiło 23,7% oraz 6 957 zgonów (15,3% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych) [2]. Możliwe, że wynika to z większej świadomości populacji o istotności badań profilaktycznych oraz większej dostępności do diagnostyki.

Istnieje wiele zidentyfikowanych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia raka piersi. Najistotniejszym jest wiek – ok. 80% zachorowań występuje u kobiet po 50. roku życia. Innymi, niemniej istotnymi czynnikami ryzyka raka piersi są m.in.: płeć żeńska (szacuje się, że na 100 nowych zachorowań 1 występuje u mężczyzny), wystąpienie menarche we wczesnym wieku a menopauzy w późnym, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), późny wiek pierwszego porodu, nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym, zmiany łagodne w piersiach z obecnością wzrostu atypowego oraz promieniowane jonizujące [3]. Bardzo istotną rolę w etiopatogenezie nowotworów piersi pełnią również predyspozycje genetyczne. Szacuje się, że ok. 3–5% nowotworów piersi ma podłoże genetyczne i jest związanych z obecnością mutacji w obrębie genów supresorowych *BRCA1* oraz *BRCA2*. W przypadku kobiet z mutacją *BRCA1* 56–84% oraz 45–85% kobiet z mutacją *BRCA2* może rozwinąć raka w ciągu życia [4].

Na podstawie danych National Cancer Institute (NCI), uwzględniając klasyfikację molekularną bez podziału na stopień zaawansowania oraz szeregując podtypy raka piersi od najczęściej do najrzadziej występującego, wskaźniki 5-letnich przeżyć prezentują się następująco: HR+/HER2– (95,1%), HR+/HER2+ (91,5%), HR–/HER2+ (85,7%), HR–/HER2– (78%), oraz status receptorów nieznany (76,1%). Jednakże w przypadku raka piersi HR+/HER2+ z przerzutami odległymi, który zdiagnozowano u opisanych pacjentek, 5-letnie przeżycie obniża się do 45,8% [5].

Nadekspresja HER2 występuje u ok. 20% chorych na raka piersi. Zwiększa ryzyko gorszego przebiegu

klinicznego poprzez nadaktywność protoonkogennych ścieżek sygnałowych, a co za tym idzie niekontrolowanego podziału komórek nowotworowych. Rak piersi HER2-dodatni charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów oraz wznowy nowotworu o nawet 50–80%. Wykazano również, że znacząco koreluje z krótszym czasem przeżycia wolnym od choroby oraz krótszym przeżyciem całkowitym [6, 7].

W leczeniu raka piersi istnieje wiele różnych schematów postępowania, a ich wybór uzależniony jest od licznych zmiennych. Aktualne zalecenia dotyczące leczenia raka piersi HR+/HER2+, który dotyczy opisanych w artykule pacjentek, rekomendują zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej w celu przygotowania do leczenia operacyjnego. Zaleca się także leczenie hormonalne tamoksifenem (przed menopauzą) lub inhibitorem aromatazy (w wieku pomenopauzalnym). Istotną rolę leczenia radykalnego odgrywa resekcja chirurgiczna z marginesem zdrowych tkanek (R0) w połączeniu z uzupełniającą radioterapią ściany klatki piersiowej, regionalnych węzłów chłonnych oraz obszaru dołu pachowego. Następnie zaleca się zastosowanie adjuwantowego leczenia systemowego. U pacjentek z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi zaleca się chemioterapię oraz radioterapię paliatywną uzupełnioną o wlewy z kwasu zolendronowego w przypadku obecności przerzutów odległych w strukturach kostnych [8, 9].

Opisy przypadków

Przypadek 1

Pacjentka, 32 lata, zgłosiła się do lekarza z powodu szybko rosnącego guza lewej piersi (11.2014 r.). W badaniu przedmiotowym: lewa pierś znacznie większa, w całości zmieniona guzowato. W styczniu 2015 r. wykonano biopsję gruboigłową (BGI), w której otrzymano następujący wynik: rak inwazyjny gruczołu piersiowego NST (*no special type*) w stadium G2. W skali TNM (*tumor, nodules, metastases*) nowotwór oceniono na cT3N1M0 (stadium IIIA). Naciek raka obejmował niemal całą powierzchnię biopłatów. W badaniu immunohistochemicznym otrzymano: ekspresja receptorów estrogenowych (*estrogen receptor, ER*) (++) w 80% komórek raka (2 + 5 = 8 wg skali Allreda), receptorów progesteronowych (*progesteron receptor, PgR*) (++) w 50% komórek raka (2 + 4 = 6 wg skali Allreda), ekspresja genu HER2 (+++). Indeks Ki67 – 30%. W wykonanym w czasie biopsji badaniu ultrasonograficznym (USG) uwidoczono węzły chłonne pachowe o wymiarach do 18 mm średnicy z pogrubiałą otoczką korową.

W lutym 2015 r. pacjentka zgłosiła się na Oddział Onkologii Klinicznej w celu kwalifikacji do terapii neo-

adjuwantowej HER2-dodatniego raka piersi lewej. Pacjentka miesiączkująca regularnie, bez chorób przewlekłych, nieprzyjmująca żadnych leków na stałe, oceniona w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na stopień 0, o wadze 49,5 kg, wzroście 164 cm i powierzchnia ciała wg Mostellera (*body surface area*, BSA) 1,5 m². Chora została zakwalifikowana do badania klinicznego Celltrion CT-P6 3.2 [10]. Otrzymała 4 cykle docetakselu z trastuzumabem (CT-P6, lek badany), a następnie 4 cykle w schemacie FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) z trastuzumabem. Otrzymała leki w dawkach należnych względem parametrów biometrycznych: trastuzumab – 8 mg/kg we wlewie i.v. przez 90 min w cyklu 1. (dawka nasycająca), a w kolejnych 6 mg/kg, oraz docetaksel 75 mg/m² we wlewie i.v. przez 60 min w 4 cyklach. Następnie w schemacie FEC: 5-fluorouracyl 500 mg/m² we wlewie i.v. przez 30 min, epirubicyna 75 mg/m² we wlewie i.v. przez 30 min, cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. w bolusie przez 3–5 min oraz trastuzumab 6 mg/kg we wlewie i.v. przez 90 min (10.02–8.07.2015). Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, bez odroczeń kolejnych cykli oraz było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), European Society for Medical Oncology (ESMO) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Z uwagi na epizod gorączki neutropenicznej po podaniu pierwszego cyklu z Absolute Neutrophil Count (ANC) <0,5 x 10³/l (stopień IV wg skali CTC-NCI), związanej z podaniem docetakselu, pacjentka otrzymywała filgrastym w dawce 30 ml/j. 1 x dziennie s.c. przez 5 dni po każdym cyklu z pozytywnym efektem terapeutycznym. Po dwóch cyklach chemioterapii wykonano badanie USG (9.03.2015 r.), gdzie odnotowano w lewym gruczole sutkowym zabrodawkową zmianę ogniskową o obniżonej mieszanej echogeniczności o wymiarach 72 x 70 x 28 mm – BIRADS 6, w prawym gruczole sutkowym w kwadrancie górnym zewnętrznym nasiloną dysplazję, torbiel o średnicy 6 mm oraz w lewym dole pachowym owalne, zatokowe węzły chłonne o długości do 12 mm, w jednym węźle warstwa korowa hypoechogeniczna i pogrubiała.

Kontrolne badanie USG (6.05.2015 r.) wykazało zmniejszenie guza w lewym gruczole sutkowym do wymiarów 57 x 44 x 26 mm – BIRADS 6, a w prawym gruczole sutkowym na godz. 12 torbiel o średnicy 6 mm (poprzednio tak samo). W lewym dole pachowym owalne, zatokowe węzły chłonne o długości do 11 mm (poprzednio 12 mm). Następne kontrolne badanie USG (28.07.2015 r.) o wynikach podobnych jak poprzednio.

W sierpniu 2015 r. pacjentka została poddana lewostronnej mastektomii radykalnej z wycięciem węzłów pachowych po stronie lewej, a następnie została

skierowana na radioterapię uzupełniającą. Pod koniec sierpnia pacjentka rozpoczęła leczenie adjuwantowe trastuzumabem (C9D1) w dawce 6 mg/kg we wlewie i.v. przez 90 min w cyklach co 21 dni. Zlecono tamoksifen w dawce 20 mg 1 x dziennie przez 5 lat. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią. W marcu 2016 r. pacjentka zakończyła leczenie trastuzumabem. Do terapii tamoksifenem dołączono leuprorelinę w dawce 11,25 mg i.m. co 3 miesiące. W badaniach kontrolnych USG okolicy po mastektomii, dołu pachowego oraz piersi prawej (28.10.2016 r.), badaniach mammograficznych (8.03.2017, 03.2018, 04.2019 r.) oraz USG jamy brzusznej (03.2018 r.) nie zaobserwowano żadnych podejrzanych zmian. Uzyskano całkowitą remisję (*complete response*, CR) w oparciu o skalę RECIST 1.1.

W lipcu 2019 r. w wykonanym badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniło w wątrobie mnogie zmiany o charakterze przerzutowym (liczniejsze w prawym płacie – największa zmiana o wymiarach ok. 12,5 x 11 mm). W lewym płacie obecne 3 zmiany o tym samym charakterze (największa o wymiarach ok. 13 x 8 mm). W celu poszerzenia diagnostyki wykonano badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej – bez odchyłań od normy. W sierpniu 2019 r. wykonano następujące badania: scyntygrafia kości, rezonans magnetyczny głowy, badanie echokardiograficzne oraz USG okolicy po mastektomii, dołu pachowego oraz piersi prawej – w żadnym z nich nie wykazano odchyłań od normy. W tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy otrzymano następujący wynik: w obu płucach pojedyncze, drobne guzki (2–3 mm), poza tym płuca bez zagęszczeń. Wątroba niepowiększona, z kilkunaściami hypodensyjnymi zmianami ogniskowymi w obu płatach (maksymalna średnica do ok. 10–12 mm) – obraz sugeruje charakter przerzutowy zmian. Ze względu na progresję do stadium IV zdecydowano o zakwalifikowaniu pacjentki do chemioterapii paliatywnej I rzutu.

W sierpniu 2019 r. pacjentka, po spełnieniu kryteriów, została włączona do programu lekowego Leczenie chorych z rakiem piersi B.9 i otrzymała chemioterapię: docetaksel + pertuzumab + trastuzumab (20.08.2019 r. – obecnie). Chora w stanie ogólnym dobrym, bez istotnych dolegliwości, ECOG 0. Leczenie rozpoczęto w następujących dawkach: docetaksel 100 mg/m² we wlewie i.v., pertuzumab 840 mg (dawka nasycająca) we wlewie i.v. (następnie dawka podtrzymująca 420 mg), trastuzumab 600 mg s.c. w cyklach co 21 dni. W ramach profilaktyki gorączki neutropenicznej stosowano pegfilgrastim w dawce 6 mg s.c. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią. W październiku 2019 r. wykonano kontrolne badanie TK: obraz płuc jak poprzednio, zmiany w wątrobie o maksymalnej średnicy do ok. 6–7 mm (poprzednio 10–12 mm). Uzyskano częściową remisję wg ska-

li RECIST 1.1. (*partial response*, PR). W styczniu 2020 r. w badaniu TK dalsza remisja choroby – zmiany w wątrobie o maksymalnej średnicy do ok. 4–5 mm (poprzednio 6–7 mm). Po 8 cyklach chemioterapii, ze względu na nasilenie neuropatii obwodowej, zdecydowano o zaprzestaniu dalszego podawania docetakselu i kontynuowano leczenie przeciwciałami monoklonalnymi: pertuzumab 420 mg i.v. oraz trastuzumab 6mg/kg i.v. co 21 dni. W kwietniu 2021 r. uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST 1.1. (*stable disease*, SD), a w listopadzie 2022 r. CR.

Chora pozostaje niezmiennie w stanie ogólnym dobrym (ECOG-0). Otrzymała już ponad 60 cykli immunoterapii. Do tej pory w wykonywanych co 3 miesiące kontrolnych badaniach TK nie odnotowano nawrotu choroby.

Przypadek 2

Pacjentka, 37 lat, bez mutacji w genie *BRCA1* oraz bez obciążonego wywiadu rodzinnego zgłosiła się do lekarza na badanie USG piersi. W badaniu uwidoczono 12 mm guz lewej piersi (11.2016 r.). W czerwcu 2016 r. pacjentka miała wykonaną BGI piersi lewej i węzła pachowego, w której otrzymano następujący wynik: ekspresja PgR 90%, ER 80%, HER2 (+++). Indeks Ki67 – 50%. Badanie TK wykazało guz piersi lewej o wymiarach 18 x 14 mm.

W lipcu 2016 r. pacjentka rozpoczęła terapię neoadjuwantowej HER2-dodatniego raka piersi w schemacie: 4 x AC (daksorubicyna, cyklofosfamid) + 12 x paklitaksel (PLX) + trastuzumab podskórnym. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, bez odroczeń kolejnych cykli. Brak dokładnej dokumentacji dotyczącej leczenia (pacjentka na tym etapie leczyła się w innym szpitalu). W lutym 2017 r. została poddana mastektomii radykalnej z usunięciem węzłów chłonnych I i II piętra pachy, a następnie poddana zabiegowi rekonstrukcji piersi. Po operacji nie uzyskano całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) ani w piersi, ani w węzłach chłonnych. Pacjentka przeszła uzupełniającą radioterapię w 25 frakcjach (4.05–7.06.2017 r.). Od czerwca 2017 r. przyjmuje tamoksifen 20 mg 1 x dziennie.

W marcu 2019 r. badanie TK wykazało zmiany przerzutowe w obu płucach. W badaniu PET-TK uwidoczono w obu płucach kilka przerzutów – największe do 12 mm. W maju 2019 r. pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii I rzutu w schemacie: pertuzumab 840 mg we wlewie i.v. przez 60 min, trastuzumab 8 mg/kg we wlewie i.v. przez 80 min, docetaksel 100 mg/m² we wlewie i.v. przez 60 min w cyklach co 21 dni. Otrzymała dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 85 kg, wzrost – 177 cm, BSA – 2,0 m². Zaplanowane leczenie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami PTOK, ESMO, NCCN oraz przebiegało z dobrą tolerancją bezpośred-

nią. Ze względu na objawy neuropatii obwodowej po 6 cyklach zrezygnowano z dalszego podawania docetakselu, a immunoterapię kontynuowano.

W maju 2019 r. w kontrolnym badaniu TK uwidoczono w obu płucach kilka zmian ogniskowych o charakterze przerzutowym: 2 w prawym płucu (w segmentach 3. i 7. – 5 mm, a w lewym płucu jedną (segment 3. – 10 mm). W sierpniu 2019 r. odnotowano progresję zmian w płucach (prawe: segment 3. – 10 mm, segment 7. – 16 mm; lewe: segment 3. – 16 mm) oraz nową hyperwaskularną zmianę w wątrobie w 7. segmencie o średnicy 4 mm, przypominającą naczyniaka. W pozostałych narządach bez widocznym zmian.

W październiku 2019 r. uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST 1.1., a w marcu 2023 r. CR. Aktualnie chora jest w stanie ogólnym dobrym (ECOG – 0). W marcu 2024 r. otrzymała 82. cykl chemioterapii I rzutu. Do tej pory w wykonywanych co 3 miesiące kontrolnych badaniach TK nie odnotowano nawrotu choroby.

Przypadek 3

Pacjentka, 40 lat, zgłosiła się do lekarza z powodu wyczuwalnego w samobadaniu guzka w piersi lewej (07.2010 r.). W badaniu USG otrzymano następujący wynik: w sutku lewym część centralną wypełnia guz 50 x 33 mm, naciekający więzadło Coopera oraz powięź mięśnia piersiowego większego. W lewym dole pachowym obecne powiększone węzły chłonne do 15 mm o zmienionym kształcie, hypoechogeniczne, bez wnęki. W sierpniu wykonano MG oraz BGI. Otrzymano następujący wynik histopatologiczny: rak inwazyjny w stadium G3, B5b (obraz przemawia za rakiem przewodowym). W badaniu immunohistochemicznym: ER (+), PgR (+), HER2 (+++). W badaniu TK klatki piersiowej, brzucha i miednicy mniejszej zaobserwowano: w lewym sutku obecna guzowata zmiana 48 x 18 mm i pogrubiła skóra sutka do 7 mm, w lewym dole pachowym obecne metastatyczne węzły chłonne (największy 22 x 21 mm). W badaniu scyntygraficznym wykluczono obecność przerzutów w kościach. Stopień klinicznego zaawansowania nowotworu oceniono na T4dN1.

Pacjentka w stanie ogólnym dobrym, bez chorób przewlekłych, nie przyjmuje żadnych leków na stałe, oceniona w skali ECOG na stopień 0. W sierpniu 2010 r. rozpoczęła chemioterapię neoadjuwantową w schemacie adriamycyna (doksorubicyna)–taksan (docetaksel) (AT). Pacjentka otrzymała dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 63 kg, wzrost – 162 cm, BSA – 1,67 m². Leki podano w następujących dawkach: doksorubicyna 84 mg we wlewie i.v., docetaksel 125 mg we wlewie i.v. w 5 cyklach.

W styczniu 2011 r. pacjentka została poddana radykalnej mastektomii piersi lewej z radioterapią uzu-

pełniającą. Ze względu na wyjściowe zaawansowanie choroby w stadium III B nie otrzymała trastuzumabu. Otrzymywała tamoksifen i leuprorelinę przez 2 lata – tamoksifen kontynuuje do dziś. W okresowo wykonywanych badaniach kontrolnych bez zmian. Uzyskano CR w oparciu o skalę RECIST 1.1.

W październiku 2015 r. oznaczono stężenia markerów: Ca-125 (2000 U/ml przy normie 35 U/ml) oraz CEA (109,6 ng/ml przy normie <3,8 ng/ml osoba niepaląca; <5,5 ng/ml osoba paląca). Ze względu na otrzymany wynik wykonano TK jamy brzusznej, w którym zaobserwowano: guz we wnęce wątroby o wymiarach 60 mm, przylegający do głowy trzustki i żołądka, naciekający tętnicę wątrobową i śledzionową oraz lewy płąt wątroby i przewód żółciowy. Dodatkowo, obecne masywne wszczepy w otrzewnej, jajniki bez zmian, choć lewy był niejednorodny.

W listopadzie 2015 r. pacjentka została zoperowana. Makroskopowo uwidoczono w całej jamie otrzewnej drobnoguzkowy rozsiew (zmiany do 2 cm) obejmujący otrzewną trzewną i ścienną. Wycięto przydatki obustronnie, pobrano do badania fragment sieci większej, wykonano histerektomię oraz wycięto fragment sieci o wymiarach 15 x 7 cm. Badanie histopatologiczne wykazało obecność komórek nowotworowych o fenotypie CK7+, CK20–, ER (silny odczyn w ok. 60–70% komórek), PgR (słaby odczyn w zaledwie pojedynczych komórkach), HER2 (+++), Ki67 (ok. 30–40% komórek), co odpowiadało przerzutowi raka piersi.

Ze względu na progresję pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii II rzutu PTX z trastuzumabem (12.2015 r.). Zdecydowano, aby leczenie PTX rozpocząć jak najszybciej. Trastuzumab w dawce 8 mg/kg m.c. dołączono 2 tygodnie później, po wykonaniu wszystkich badań niezbędnych do zakwalifikowania do programu lekowego (C1D15). Drogę podania trastuzumabu zmieniono na podskórną, a leczenie PTX zakończono ze względu na narastające objawy neuropatii obwodowej. W październiku 2016 r. pacjentka wykonała RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej, które nie wykazały cech progresji. W grudniu 2016 r., w 57. tygodniu leczenia, badanie TK wykazało zmniejszenie rozmiarów nacieku w śródbrzuszu do wymiarów ok. 16 mm z ograniczeniem do wnęki wątroby oraz zmniejszeniem wymiarów okolicznych węzłów chłonnych. Osiągnięto częściową remisję w oparciu o skalę RECIST. Pacjentka pozostaje pod kontrolą Poradni Onkologicznej. W regularnie wykonywanych badaniach obrazowych nie uwidoczono wznowy choroby. Ze względu na zgłaszany ból wykonywano także badanie scyntygraficzne, które nie wykazało obecności zmian przerzutowych w kościach. W regularnie wykonywanym badaniu echokardiograficznym nie wykazano istotnych odchyłań.

W kwietniu 2017 r. uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST 1.1., a w lipcu 2021 r. CR. Aktualnie chora jest w stanie ogólnym dobrym (ECOG – 0). Do tej pory w wykonywanych co 3 miesiące kontrolnych badaniach TK nie odnotowano nawrotu choroby.

Omówienie

Nowotwory piersi są najczęstszym typem nowotworu (24,2%) występującym u kobiet oraz drugą najczęstszą przyczyną zgonu wśród pacjentek onkologicznych (15%). W latach 1996–2010 odnotowano pierwszy spadek umieralności z powodu raka piersi, jednak w latach 2010–2021 nastąpiła zmiana na tendencję rosnącą [1].

Pod względem histologicznym nowotwory piersi dzieli się na nabłonkowe, które wywodzą się z przewodów sutka (nabłonek jednowarstwowy gruczołowy sześcienny) lub zrazików (nabłonek gruczołowy walcowaty), oraz nienabłonkowe (np. mięsaki). Najczęściej występują nowotwory nabłonkowe, które dodatkowo podzielić można na raki przedinwazyjne oraz inwazyjne. Zmiany przedinwazyjne obejmują nienaciekającą neoplazję zrazikową, w której skład wchodzi atypowa hiperplazja zrazikowa i rak zrazikowy *in situ* bliżej nieokreślony (*lobular carcinoma in situ not otherwise specified*, LCIS NOS), oraz raka przewodowego nienaciekającego (*ductal carcinoma in situ*, DCIS), który jest najczęstszym nieinwazyjnym nowotworem piersi. Do inwazyjnych (naciekających) nowotworów piersi zalicza się raka naciekającego przewodowego NOS (wcześniej określany jako NST – *no special type*, a jeszcze wcześniej jako przewodowy), który stanowi ok. 75% przypadków, oraz raka zrazikowego (ok. 10% przypadków) i inne rzadsze podtypy raka, m.in. raka cewkowego, gruczolakoraka śluzowego, raka sitowatego NOS, gruczolakoraka apokrynowego czy raka metaplastycznego NOS [11]. Wśród raków naciekających najczęściej występuje rak naciekający przewodu NOS i stanowi 70–80% przypadków. Drugim pod względem częstości występowania jest rak zrazikowy i występuje w ok. 10% przypadków. Nie należy pominąć faktu występowania rzadkich, ale równie agresywnych raków piersi, takich jak: rdzenia-ty, cewkowy czy śluzowy, które stanowią 2–5% rozpoznanych nowotworów piersi. Każde podejrzenie należy różnicować z chorobami nienowotworowymi piersi – stanami zapalnymi zarówno pochodzenia nowotworowego (w tym z chorobą Pageta czy guzem liściastym) i nienowotworowego [12, 13, 14].

Opracowano wiele schematów leczenia nowotworów piersi, jednak do osiągnięcia maksymalnych efektów niezbędne jest dokładne rozpoznanie histopatologiczne. Zaplanowanie postępowania terapeutycznego

Tabela 1. Podział molekularny podtypów raka piersi na podstawie oceny immunohistochemicznej według zaleceń konferencji St. Gallen 2013

Podtyp	ER	PgR	Ki-67	HER2
Luminalny A	+	≥20%	<mediany dla ośrodka	–
Luminalny B HER2-dodatni	+	dowolne	dowolne	+
Luminalny B HER2-ujemny	+	<20%	≥mediany dla ośrodka	–
HER2-dodatni Nieluminalny	–	–	dowolne	+
Basal-like (potrójnie ujemny)	–	–	dowolne	–

Źródło: opracowanie własne.

w raku piersi jest silnie uzależnione od oceny immunohistochemicznej tkanki guza pobranej przez BGI lub biopsję chirurgiczną piersi. Podział molekularny raka piersi uwzględnia ocenę ekspresji ER i PgR, status receptora HER2 oraz ekspresję Ki-67, która jest markerem proliferacji komórek. Stan receptora HER2 ocenia się w skali 4-stopniowej: 0, 1+, które oznaczają wynik ujemny, 2+ (wynik graniczny, który stanowi wskazanie do poszerzenia diagnostyki o badanie *fluorescent in situ hybridization* – FISH – lub *chromogenic in situ hybridization* – CISH) oraz 3+, czyli wynik dodatni. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* jest wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Na podstawie ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów raka piersi: luminalny A, luminalny B HER2-dodatni, luminalny B HER2-ujemny, HER2-dodatni Nieluminalny oraz *basal-like*, „potrójnie ujemny” (tabela 1). Rak potrójnie ujemny jest najgorzej rokującym typem raka z uwagi na szczególnie agresywny przebieg [4].

W leczeniu raka piersi istnieje wiele różnych schematów postępowania, a ich wybór wymaga uwzględnienia wielu zmiennych. W tej pracy skupimy się na omówieniu procesu terapeutycznego jedynie opisanych wcześniej przypadków ze względu na obszerność tematyki. U opisanych pacjentek rozpoznano raka piersi HER2-dodatniego z dodatkową ekspresją ER i PgR (rak luminalny B z HER2).

Aktualne zalecenia dotyczące raka piersi HR+/HER2+ rekomendują zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej w celu przygotowania do leczenia operacyjnego. Zaleca się także leczenie hormonalne tamoksifenem (przed menopauzą) lub inhibitorem aromatazy (w wieku pomenopauzalnym). Schematy chemioterapii neoadjuwantowej są tożsame ze schematami adjuwantowego leczenia systemowego. Obejmują przede wszystkim leczenie ukierunkowane na podwójną blokadę ekspresji genu *HER2*, w oparciu o terapię trastuzumabem i pertuzumabem. Zalecane schematy chemioterapii obejmują leczenie PTX 80 mg/m² i.v. co tydzień przez 12 tygodni oraz trastuzumabem w dawce 4 mg/kg i.v. podawanym z pierwszą dawką PTX. Następnie leczenie obejmuje trastuzumab 2 mg/kg i.v. raz w tygodniu przez rok. Alternatywnie, po zakoń-

czeniu leczenia PTX można zastosować trastuzumab w dawce 6 mg/kg i.v. co 21 dni w celu uzupełnienia 1. roku leczenia trastuzumabem. Alternatywą jest schemat TCH, polegający na podawaniu docetakselu w dawce 75 mg/m² i.v. w dzień 1., karboplatyny AUC 6 i.v. w dzień 1. cyklicznie co 21 dni przez 6 cykli. Dodatkowo schemat należy uzupełnić o trastuzumab 4 mg/kg i.v. w 1. tygodniu, a następnie kontynuować podawanie w dawce 2 mg/kg i.v. przez 17 tygodni oraz 6 mg/kg i.v. cyklicznie co 21 dni do zakończenia 1. roku terapii. Do schematu TCH można dodać pertuzumab, modyfikując dawkowanie trastuzumabu do 8 mg/kg i.v. w dzień 1. z pertuzumabem w dawce 840 mg i.v. w dzień 1. przez 6 cykli i kontynuować do zakończenia 1. roku leczenia w dawkach: trastuzumab 6 mg/kg i.v. w dzień 1. i pertuzumab 420 mg/kg w dzień 1. co 21 dni. U pacjentów z dodatnią ekspresją genu *HER2* oraz wysokim ryzykiem nawrotu należy rozważyć wydłużenie leczenia adjuwantowego poprzez podawanie neratinibu. U pacjentek po chemioterapii neoadjuwantowej, które nie uzyskały pCR, zaleca się zastosowanie trastuzumabu emtazyny. Należy jednak podkreślić, że nadal resekcja chirurgiczna z marginesem zdrowych tkanek (R0) jest podstawową i docelową metodą leczenia radykalnego. Okres pooperacyjny powinien uwzględniać radioterapię ściany klatki piersiowej i kompleksowe regionalne naświetlanie węzłów chłonnych z objęciem obszaru dołu pachowego. National Comprehensive Cancer Network rekomenduje zastosowanie zwiększenia dawek naświetlania w obszarze blizny ściany klatki piersiowej o 10–16 Gy/fx przy 1,8 do 2,0 Gy/fx łącznie 5–8 frakcji można podać z bolusem lub bez niego, za pomocą elektronów lub fotonów. Rekomendowana dawka radioterapii ściany klatki piersiowej wynosi 45–50,4 Gy przy 1,8–2 Gy/fx w 25–28 frakcjach. Pacjentki niepoddawane rekonstrukcji piersi mogą alternatywnie otrzymać 40 Gy przy 2,67 Gy/fx lub 42,5 Gy przy 2,66 Gy/fx [8].

Niezmierne istotne jest monitorowanie pacjentek w okresie pooperacyjnym oraz po zakończeniu leczenia adjuwantowego. Zalecane jest kontynuowanie leczenia ambulatoryjnie w poradni onkologicznej. Wizyta obejmująca wywiad i badanie fizykalne powinna odbywać się 1–4 razy w roku (w zależności od

stanu klinicznego pacjentek) przez 5 lat, a następnie raz w roku. Zalecane jest wykonywanie okresowych badań przesiewowych oraz skierowanie do poradni genetycznej. Należy zwrócić uwagę na pooperacyjne monitorowanie oraz leczenie obrzęku limfatycznego. Należy wykonywać mammografię co 12 miesięcy, zaczynając po 6 miesiącach od zabiegu operacyjnego. W przypadku braku objawów klinicznych sugerujących nawrót choroby nie ma wskazań do badań laboratoryjnych i obrazowych badań przesiewowych w kierunku przerzutów. Zgodnie z wytycznymi NCCN zalecane jest monitorowanie kardiotoxyczności u pacjentów otrzymujących antracykliny, terapię ukierunkowaną na HER2 i radioterapię [8].

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej rekomenduje leczenie neoadjuwantowe w przypadku braku możliwości operacyjnego leczenia oszczędzającego. Zalecana jest radioterapia pooperacyjna fotonami o energii 4–6 MeV w dawce 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni. Podobne wyniki można także uzyskać podając 26 Gy w 5 frakcjach w ciągu tygodnia. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej rekomenduje chemioterapię adjuwantową w schemacie: dokсорubicyna w dawce 60 mg/m² i.v. lub epirubicyna 75–90 mg/m² i.v. podawana w dzień 1. oraz cyklofosfamid w dawce 600 mg/m² i.v. podawany w dzień 1. co 21 dni a następnie docetaksel w dawce 75–100 mg/m² i.v. w dzień 1. i trastuzumab w dawce 8 mg/kg i.v. (dawka nasycająca) podawana w dzień 1., następnie 6 mg/kg i.v. (dawka podtrzymująca) podawana w dzień 1. co 21 dni. Alternatywą jest schemat z pertuzumabem, polegający na podawaniu trastuzumabu w dawce 600 mg s.c. w dzień 1. co 21 dni i opcjonalnie dodaniu pertuzumabu w dawce 840 mg (dawka nasycająca) w dzień 1., a w kolejnych cyklach w dawce 420 mg (dawka podtrzymująca) i.v. w dzień 1. Schemat polega na podaniu 4 cykli co 21 dni, z wyjątkiem immunoterapii – trastuzumab należy podawać łącznie przez rok, pertuzumab przez 3–6 cykli jedynie w leczeniu przedoperacyjnym. Rekomendowana jest hormonoterapia z zastosowaniem tamoksyfenu (przed okresem menopauzy) lub inhibitorem aromatazy (po menopauzie potwierdzonej biochemicznie) [14].

Zgodnie z wytycznymi ESMO u pacjentek z zaawansowanym (stadium III nieoperacyjne lub stadium IV) HER2-dodatnim rakiem piersi zaleca się podanie chemioterapii paliatywnej. W leczeniu pierwszego rzutu zaleca się schemat trastuzumab–pertuzumab–taksan. Schematem drugiej linii są tukatynib–kapecytabina–trastuzumab, koniugat trastuzumab z derukstecanem lub trastuzumab z emtanzyną. Równolegle stosuje się paliatywną radioterapię i wlewy z kwasu zoledronowego / iniekcje z denosumabu, co uzależnione jest od obecności przerzutów odległych w strukturach kostnych [9].

Wnioski

Opisane pacjentki otrzymały rozpoznanie raka inwazyjnego o podtypie luminalnym B z dodatnią ekspresją HER2. Pacjentki zostały jednak zdiagnozowane w różnym czasie (2010, 2015, 2017 r.). Każda została poddana chemioterapii neoadjuwantowej, zgodnej z ówczesnymi zaleceniami, jednak ze względu na postęp w leczeniu nowotworów piersi każda pacjentka otrzymała leczenie w innym schemacie. Przytoczone wcześniej schematy leczenia, zalecane w momencie publikacji tej pracy, również różnią się od tych zastosowanych u opisanych pacjentek. Warto zaznaczyć, że leczenie zastosowane w ramach programów lekowych/badawczych jest teraz rekomendowane jako leczenie standardowe. Należy podkreślić czas przeżycia wolnego od progresji choroby u każdej z kobiet. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u pacjentek z tym rozpoznaniem wynosi 85,7–91,5%, jednak zdecydowanie się obniża (45,8%) przy obecności przerzutów odległych. Tymczasem opisane wyżej pacjentki żyją już odpowiednio 14, 8 i 10 lat bez nawrotu choroby. W literaturze opisywane są przypadki długoletniego przeżycia u chorych zdiagnozowanych na raka piersi HER2-dodatniego i są ściśle związane z zastosowaniem trastuzumabu [15, 16], jednakże nie można jednoznacznie stwierdzić, dlaczego u niektórych pacjentów lek nie daje pożądanego efektu. Wykazano, że monoterapia trastuzumabem prowadzi do regresji choroby tylko w ok. 30% przypadków. Z tego względu w uogólnionym HER2-dodatnim raku piersi rutynowo zaleca się połączenie trastuzumabu z klasyczną chemioterapią, co wykazuje dużo wyższą odpowiedź na leczenie niż monoterapia [17]. W tym miejscu warto również podkreślić rolę medycyny spersonalizowanej, skoordynowanej opieki nad pacjentem, a także konieczność edukacji lekarzy prowadzących na temat nieustannie rozwijających się metod leczenia i możliwości badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J.A., Wojciechowska U., Barańska K. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2023.
2. Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2022.
3. Łukasiewicz S., Czeczeliński M., Forma A. i in.: Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers* 2021; 13(17): 4287.
4. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in.: Rak piersi. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Onkol Prakt Klin Edu* 2020; 6(5): 297–352.
5. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtype. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> (dostęp 06.06.2024).
6. Orrantia-Borunda E., Anchondo-Nuñez P., Acuña-Aguilar L.E. i in.: Subtypes of breast cancer. W: Mayrovitz H.N., red.

- Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/> (dostęp 18.07.2024).
7. Krishnamurti U., Hammers J., Atem F. i in.: Poor prognostic significance of unamplified chromosome 17 polysomy in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2009; 22: 1044–1048.
 8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer, (Version 3.2024) June 17, 2024; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (dostęp 20.06.2024).
 9. Gennari A., André F., Barrios C.H. i in.: ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1475–1495.
 10. Stebbing J., Baranau Y., Baryash V., i in.: Six-year survival outcomes for patients with HER2-positive early breast cancer treated with CT-P6 or reference trastuzumab: Observational follow-up study of a phase 3 randomised controlled trial. *Bio Drugs* 2023; 37(3): 433–440.
 11. Smoter M.: Nowotwory piersi. W: Stec R., Smoter M., Deptała A., red. *Onkologia*. Gdańsk: AsteriaMed; 2021. 154–170.
 12. Sharma G.N., Dave R., Sanadya J. i in.: Various types and management of breast cancer: An overview. *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1(2): 109–126.
 13. Ellenson L.H., Lester S.C.: Żeński układ płciowy i piers. W: Olszewski W., red. Robbins. *Patologia*. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. 860–872.
 14. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i in.: Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16(5): 207–260.
 15. Syrios J., Dokou A., Tsavaris N.: Sustained complete remission of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer in the liver during long-term trastuzumab (Herceptin) maintenance therapy in a woman: A case report. *J Med Case Reports* 2010; 4: 401.
 16. Yan M., Lv H.M., Zhang M.W. i in.: Maintenance treatment of trastuzumab for patients with advanced breast cancer to achieve long term survival: two case reports and literature review. *Chin J Cancer Res* 2014; 26(4): 486–492.
 17. Singer C.F., Köstler W.J., Hudelist G.: Predicting the efficacy of trastuzumab-based therapy in breast cancer: Current standards and future strategies. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1786(2): 105–113.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Sarosiek
Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii,
Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa
01-748 Warszawa
ul. Szamocka 6
e-mail: tomasz.sarosiek@tomaszsarosiek.pl

Rehabilitacja kompleksowa szansą dla osób z niepełnosprawnościami*

Anna Wilmowska-Pietruszyńska^{1,A,C,D,E,F}

ORCID: 0000-0001-7733-4189

Krzysztof Czechowski^{1,B,C,D}

ORCID: 0000-0003-0673-0189

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.2.2024/a.wilmowska-pietruszynska/k.czechowski



STRESZCZENIE

Rehabilitacja kompleksowa szansą dla osób z niepełnosprawnościami

Wilmowska-Pietruszyńska A.¹, Krzysztof Czechowski K.¹

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa

Celem pracy jest przedstawienie założeń rehabilitacji kompleksowej, czyli rehabilitacji: medycznej, psychologiczno-społecznej i zawodowej. Autorzy opracowania omawiają cel rehabilitacji kompleksowej, którym jest przywrócenie osoby z niepełnosprawnością do maksymalnie samodzielnego życia w społeczeństwie, w tym aktywności zawodowej, twórczej i społecznej. Rekomendują również powrót Polskiej Szkoły Rehabilitacji i wykorzystanie jej założeń w jak największym stopniu w systemie rehabilitacji w Polsce.

Słowa kluczowe: rehabilitacja kompleksowa, osoby z niepełnosprawnością, Polska Szkoła Rehabilitacji, Ośrodki Kompleksowej Rehabilitacji

ABSTRACT

Comprehensive Rehabilitation an Opportunity for People with Disabilities

Wilmowska-Pietruszyńska A.¹, Krzysztof Czechowski K.¹

¹ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland

The aim of the study is to present the assumptions of comprehensive rehabilitation, i.e. medical, psycho-social and vocational rehabilitation. The authors of the study discuss the aim of comprehensive rehabilitation, which is to restore a disabled person to a maximally independent life in society, including professional, creative and social activity. They also recommend the return of the Polish School of Rehabilitation and using its assumptions as much as possible in the rehabilitation system in Poland.

Keywords: comprehensive rehabilitation, disabled people, Polish School of Rehabilitation, Comprehensive Rehabilitation Centres

Niepełnosprawność

Każdy stan chorobowy, niezależnie od swojej przyczyny i charakteru, może zakończyć się powrotem do zdrowia, zgonem lub powodować długotrwałe lub trwale upośledzenie sprawności fizycznej i/lub psychicznej (niepełnosprawność, niesamodzielność).

Niepełnosprawność według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) to wynikające z uszkodzenia i upośledzenia funkcji organizmu ograniczenie lub brak zdolności do wykonywania czynności w zakresie uważanym za normalny dla człowieka. Za niepełnosprawne uważa się osoby, które nie mogą – częściowo lub całkowicie – zapewnić sobie możliwości samodzielnego, normalnego życia

indywidualnego i społecznego na skutek wrodzonego lub nabytego upośledzenia sprawności fizycznych i/ lub psychicznych. Są to osoby, które – wskutek utraty sprawności fizycznej i/lub psychicznej, w następstwie uszkodzenia narządów lub układów organizmu – nie mogą pokonać barier środowiskowych, ekonomicznych i społecznych w taki sposób, jak inni ludzie.

Pojęcie „osoba niepełnosprawna” pojawiło się w Polsce w 1982 r. w Uchwale Sejmu w sprawie inwalidów i osób niepełnosprawnych [1]. Aktualna definicja zawarta jest w Ustawie o rehabilitacji zawodowej i społecznej oraz zatrudnianiu osób niepełnosprawnych [2]. Zgodnie z tą ustawą niepełnosprawnymi są osoby, których stan fizyczny, psychiczny lub umysłowy trwale lub okresowo utrudnia, ogranicza bądź

* Artykuł w pierwotnej wersji został opublikowany 23.03.2023 r. na stronie internetowej <http://ww.niepełnosprawni.pl/ledge/x/2096753> (dostęp 26.07.2024).

uniemożliwia wypełnianie ról społecznych, a w szczególności ogranicza zdolność do wykonywania pracy zawodowej.

Według Światowego Raportu Niepełnosprawności na świecie żyje ponad miliard ludzi niepełnosprawnych, w tym 190 mln boryka się ze znacznymi trudnościami w funkcjonowaniu [3]. Według szacunków WHO w latach 70. XX w. osoby z niepełnosprawnościami stanowiły 10% ogółu ludności świata, ale ich liczba rośnie i obecnie stanowi 15% wszystkich ludzi. Zmiana ta spowodowana jest wydłużeniem trwania życia, występowaniem chorób przewlekłych (chorób serca, cukrzycy itp.), a także urazami (np. wypadkami drogowymi, klęskami żywiołowymi).

Globalny raport WHO na temat równości w zdrowiu osób z niepełnosprawnościami (WHO, 2023) szacuje, że 1,3 mld ludzi doświadcza znacznej niepełnosprawności, co stanowi 16% światowej populacji [4].

W Polsce ostatnie pełne dane dotyczące niepełnosprawności prawnej i biologicznej pochodzą z Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań (NSP) z 2021 r., który dostarczył aktualnych informacji na temat populacji osób z niepełnosprawnościami w Polsce. Wyniki wykazały, że liczba osób niepełnosprawnych wyniosła 5447,5 tys., co stanowiło 14,3% ogólnej populacji. W porównaniu z wynikami NSP z 2011 r., gdzie liczba osób z niepełnosprawnościami ogółem wyniosła 4697 tys., w 2021 r. liczba osób z niepełnosprawnościami zwiększyła się o 750,5 tys. (tj. 16%). Udział mężczyzn w tej grupie wyniósł 45,1%, a kobiet 54,9% [5].

W 2021 r. wśród ogółu niepełnosprawnych dominowały osoby posiadające prawne potwierdzenie faktu niepełnosprawności¹ (niepełnosprawni prawnie) – 3471,2 tys. W porównaniu z 2011 r. (3131,5 tys.) nastąpił wzrost liczebności grupy osób z niepełnosprawnościami prawnie o ponad 10% [5].

W porównaniu z danymi NSP z 2011 r., w 2021 r. nastąpił wzrost liczby osób niepełnosprawnych tylko biologicznie (tzn. nieposiadających prawnego potwierdzenia niepełnosprawności, natomiast deklarujących odczuwanie ograniczenia sprawności) z 1565,6 tys. do 1976,4 tys., tj. o 26,2%. W 2021 r. wśród osób z niepełnosprawnościami przeważały kobiety 2990,9 tys. (54,9%) względem 2456,6 tys. mężczyzn – 45,1%.

¹ Dla osób w wieku 16 lat i więcej oznacza to posiadanie aktualnego orzeczenia wydanego przez odpowiedni organ orzekający, ustalającego niezdolność do pracy, stopień niepełnosprawności, celowość przekwalifikowania lub inwalidztwo; dla osób poniżej 16. roku życia – posiadanie aktualnego orzeczenia o niepełnosprawności wydanego przez organ orzekający. Ze względu na stan epidemii lub zagrożenia epidemicznego orzeczenia o niepełnosprawności zostały wydłużone z mocy prawa. W Narodowym Spisie Powszechnym Ludności i Mieszkań 2021 taką możliwość przewidziano również dla osób w wieku 16–17,5 lat.

Dekadę wcześniej udział kobiet w strukturze niepełnosprawnych był nieco niższy – 2530,1 tys. (53,9%), a udział mężczyzn nieco wyższy – 2166,9 tys. (46,1%) [5].

Dane dotyczące liczby osób z niepełnosprawnościami, prawnie pochodzące z Elektronicznego Krajowego Systemu Monitoringu Orzekania o Niepełnosprawności

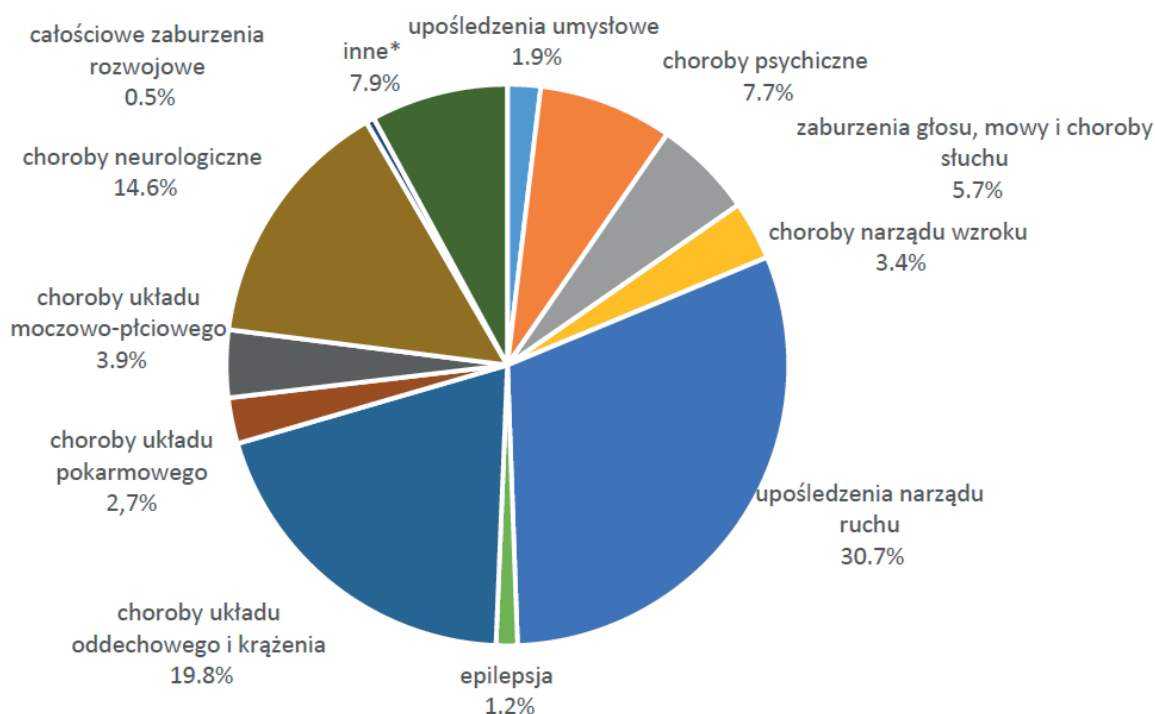
Według danych za IV kwartał 2023 r. w systemie Elektronicznego Krajowego Systemu Monitoringu Orzekania o Niepełnosprawności (EKSMOoN)² zarejestrowanych było 238 863 osób z niepełnosprawnościami w wieku do 16 lat oraz 3 331 125 osób z niepełnosprawnościami, które ukończyły 16. rok życia, w tym:

- 665 218 osób z orzeczeniem o lekkim stopniu niepełnosprawności,
- 1 522 405 osób z orzeczeniem o umiarkowanym stopniu niepełnosprawności,
- 1 143 502 osób z orzeczeniem o znacznym stopniu niepełnosprawności.

Najczęstszą przyczyną niepełnosprawności jest upośledzenie narządu ruchu – 30,7%, choroby układu oddechowego i krążenia – 19,8% oraz choroby neurologiczne – 14,6%. Najrzadziej występujące przyczyny to schorzenia zakwalifikowane do grupy inne – łącznie 7,9% (endokrynologiczne, metaboliczne, zaburzenia enzymatyczne, choroby zakaźne i odzwierzęce, zeszpecenia, choroby układu krwiotwórczego), epilepsja – 1,2%, upośledzenie umysłowe – 1,9% oraz całościowe zaburzenia rozwojowe 0,5% (rysunek 1). Należy mieć na uwadze, że w orzeczeniu może być wskazane do trzech przyczyn niepełnosprawności, a dodatkowo jedna osoba może posiadać kilka orzeczeń z różnych instytucji zabezpieczenia społecznego.

Dane dotyczące osób z niepełnosprawnościami zarejestrowanych w systemie EKSMOoN nie obejmują osób posiadających orzeczenia wydane dla celów rentowych przez inne organy do tego uprawnione – Kasę Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (KRUS), Ministerstwo Obrony Narodowej, Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji.

² Kwartalne informacje o liczbie osób niepełnosprawnych przedstawione na podstawie orzeczeń o niepełnosprawności i stopniu niepełnosprawności (na podstawie danych gromadzonych w EKSMOoN-ie). Dane dotyczą jedynie osób niepełnosprawnych, które otrzymały orzeczenia o niepełnosprawności lub jej stopniu, wydane przez powiatowe lub wojewódzkie zespoły ds. orzekania (orzeczenia dla celów pozarentowych). Dane nie obejmują osób posiadających równoważne orzeczenie wydane przez inny organ do tego uprawniony, np. orzeczeń o częściowej/całkowitej niezdolności do pracy lub samodzielnej egzystencji wydawanych przez lekarzy orzeczników ZUS-u/KRUS-u.



Rysunek 1. Osoby z niepełnosprawnościami zarejestrowane w systemie EKSMOoN w IV kwartale 2023 r. według przyczyny niepełnosprawności w wieku od 16 lat do 60 lat i więcej (inne – schorzenia: endokrynologiczne, metaboliczne zaburzenia enzymatyczne, choroby zakaźne i odzwierzęce, zeszpecenia, choroby układu krwiotwórczego)

Źródło: opracowanie Biura Pełnomocnika Rządu ds. Osób Niepełnosprawnych MRPiPS.

Danych statystycznych na temat populacji osób z niepełnosprawnościami dostarczają też cykliczne badania obszarowe realizowane przez Główny Urząd Statystyczny, np. badanie Aktywności Ekonomicznej Ludności (BAEL)³. W badaniu BAEL definicja osoby niepełnosprawnej odnosi się do niepełnosprawności prawnej, tj. osoby posiadającej dokument poświadczający prawny status niepełnosprawności⁴. Według danych BAEL za

IV kwartał 2023 r., mężczyźni stanowili 50,5% populacji osób niepełnosprawnych (1379 tys.), a kobiety 49,5% (1353 tys.). W miastach mieszkało 64,1% osób z niepełnosprawnościami (1752 tys.), a 35,9% (980 tys.) na obszarach wiejskich. Według wyników BAEL w IV kw. 2023 r. liczba osób z niepełnosprawnościami prawnie w wieku 16–89 lat wynosiła ogółem 2732 tys.

Rehabilitacja

Istotne znaczenie dla zmniejszenia liczby osób z niepełnosprawnościami i umożliwienia im udziału w życiu społecznym i zawodowym ma możliwość poddania tych osób kompleksowej rehabilitacji. Jest ona ważna dla osób z niepełnosprawnościami, ponieważ przyczynia się do wzrostu ich poczucia autonomii, własnej wartości, uczestnictwa w życiu społecznym i poprawy jakości życia.

Termin „rehabilitacja” został wprowadzony przez Douglasa McMurtie – dyrektora Instytutu Czerwonego Krzyża dla Inwalidów w Nowym Jorku, gdzie byli rehabilitowani inwalidzi po I wojnie światowej. McMurtie wskazywał lecznicze, społeczne i ekonomiczne efekty rehabilitacji. Jeszcze przed I wojną światową efekty ekonomiczne rehabilitacji dostrzegł Paul Pastur, który przekonał władze miasta Charlerois w Belgii, że znacznie lepsze efekty daje nauczanie osób z niepełnosprawnościami zawodu, niż ich pobyt w placówkach opiekuńczych.

³ Badanie Aktywności Ekonomicznej Ludności – badanie reprezentacyjne, przeprowadzane kwartalnie przez Główny Urząd Statystyczny. Do zbiorowości osób niepełnosprawnych prawnie zaliczono osoby w wieku 16–89 lat, które – stosownie do postanowień ustawy o rehabilitacji – posiadają orzeczenie o stopniu niepełnosprawności lub orzeczenie równoważne. Jednostką obserwacji w BAEL są osoby będące członkami gospodarstw domowych, zamieszkałe w wylosowanych mieszkaniach. Poza zakresem badania pozostają osoby bezdomne oraz przebywające poza gospodarstwem domowym, tj. za granicą lub w gospodarstwach zbiorowego zakwaterowania w Polsce, przez 12 miesięcy lub dłużej. Z uwagi na zmiany metodologiczne badania BAEL od 2021 r. – m.in. pytania o aktywność – w badaniu uczestniczą osoby w wieku 15–89 lat, zmianę definicji osoby pracującej, co rzutuje ostatecznie na liczbę osób pracujących, bezrobotnych i biernych zawodowo oraz na wskaźniki – GUS informuje, że dane od I kw. 2021 r. są nieporównywalne z wcześniejszymi szeregami czasowymi. Informacja o zmianach w badaniu od 2021 r. dostępna jest na stronie GUS-u.

⁴ Zbiorowość osób niepełnosprawnych została wyodrębniona z ogółu ludności w wieku 15–89 lat na podstawie kryterium prawnego. Do osób niepełnosprawnych zaliczono osoby, które ukończyły 16. rok życia i – stosownie do postanowień ustawy o rehabilitacji – posiadają orzeczenie o stopniu niepełnosprawności lub orzeczenie równoważne.

Pierwszy oddział kliniczny rehabilitacji utworzył w 1946 r. w Bellevue Hospital Center w Nowym Jorku Howard Rusk. W 1948 r. Wiktor Dega utworzył w Poznaniu pierwszy w Polsce oddział rehabilitacji. Był on też pierwszym prezesem Polskiego Towarzystwa Walki z Kalectwem, zrzeszającego osoby reprezentujące różne zawody i zainteresowane problematyką niepełnosprawności i rehabilitacji. Howard Rusk i Wiktor Dega są uznawani za twórców współczesnej rehabilitacji.

Epidemia choroby poliomyelitis w Polsce w 1951 r. spowodowała konieczność dalszego rozwoju placówek rehabilitacyjnych – ambulatoryjnych i stacjonarnych (10 zakładów leczniczo-wychowawczych na terenie Polski). Podjęto kształcenie specjalistów rehabilitacji (specjalność kliniczna dla lekarzy). Powołano kliniki i zakłady rehabilitacji w akademiach medycznych. Magistrów rehabilitacji kształcono w akademiach wychowania fizycznego. Uczelnie wyższe kształcą obecnie magistrów fizjoterapii.

Duży wkład w rozwój rehabilitacji w Polsce wniósł również Marian Weiss – twórca i wieloletni dyrektor Stołecznego Centrum Rehabilitacji w Konstancinie, gdzie rehabilitacji kompleksowej uczyli się specjaliści nie tylko z Polski, ale też z wielu krajów świata.

Dobrze rozwijająca się w Polsce rehabilitacja, m.in. pod kierunkiem Degi, stała się wzorem dla innych krajów. Już blisko 50 lat temu tzw. Polska Szkoła Rehabilitacji została rekomendowana przez WHO jako wzór postępowania dla innych państw. Koncepcja ta zakładała, że rehabilitacja powinna być wczesna, powszechna, kompleksowa i ciągła. Mimo że minęło wiele lat, te założenia są nadal aktualne. Wczesność zakłada wprowadzenie rehabilitacji już na początku choroby, co stwarza większe szanse na odtworzenie utraconych w wyniku choroby lub urazu funkcji i zmniejsza liczbę ewentualnych powikłań. Powszechność, zgodnie z założeniami prawa krajowego i międzynarodowego, nakłada na państwo obowiązek umożliwienia wszystkim potrzebującym korzystania z rehabilitacji. Kompleksowość warunkuje zastosowanie wszelkich dostępnych i nowoczesnych form rehabilitacji przy uwzględnieniu pracy całego zespołu, w którego skład wchodzi: lekarz specjalista rehabilitacji medycznej, fizjoterapeuta, masażysta, pielęgniarka, psycholog, logopeda, pedagog specjalny, ergoterapeuta, pracownik socjalny, technik ortopeda i inni. Należy pamiętać, że rehabilitacja nie może się kończyć w momencie wypisania pacjenta ze szpitala. Zachowanie ciągłości rehabilitacji jest konieczne m.in. do utrzymania uzyskanych efektów leczenia i spowolnienia postępu choroby w przypadku schorzeń o charakterze przewlekłym. Istotne jest także ścisłe powiązanie rehabilitacji medycznej z rehabilitacją społeczną i zawodową. Tak rozumiana rehabilitacja jest uznawana za integralną część leczenia pacjentów i ma zastosowanie w wielu dziedzinach współczesnej

medycyny. Jest złożonym procesem medyczno-społecznym, który leczy i usprawnia człowieka, a nie skupia się tylko na chorobie.

Jakość i efekty rehabilitacji są zależne od działań zespołu rehabilitacyjnego. Tylko taki zespół współpracujących ze sobą i z pacjentem specjalistów może realizować program rehabilitacji. Pacjent musi także uzyskać odpowiednie informacje dotyczące dalszego postępowania rehabilitacyjnego, edukacji, nauki zawodu, ewentualnego przekwalifikowania zawodowego i zatrudnienia.

Rehabilitacja według WHO to kompleksowe i skoordynowane stosowanie środków medycznych, socjalnych i zawodowych w celu usprawniania osób z naruszoną sprawnością organizmu i uzyskania możliwie najlepszego stanu funkcjonalnego.

Rehabilitację definiuje się jako „zespół interwencji, mających na celu optymalizację funkcjonowania i zmniejszenie niepełnosprawności u osób z problemami zdrowotnymi we współpracy z ich otoczeniem”.

Mówiąc prościej, rehabilitacja pomaga dziecku, osobie dorosłej lub starszej być tak niezależnym, jak to możliwe w codziennych czynnościach i umożliwia udział w edukacji, pracy, rekreacji i znaczących rolach życiowych, takich jak opieka nad rodziną. Robi to poprzez pracę z daną osobą i jej rodziną w celu zajęcia się podstawowymi problemami zdrowotnymi i objawami, modyfikowanie jej otoczenia, aby lepiej odpowiadało jej potrzebom, korzystanie z produktów wspomagających edukację w celu wzmocnienia samokontroli i dostosowywanie zadań, aby można je było wykonywać bezpiecznie i niezależnie. Razem te strategie mogą pomóc przezwyciężyć trudności w: myśleniu, widzeniu, słyszeniu, komunikowaniu się, przyjmowaniu pokarmów i poruszaniu się.

Każda osoba może w pewnym momencie swojego życia potrzebować rehabilitacji, np. w następstwie urazu, operacji lub choroby albo dlatego, że wraz z wiekiem jej sprawność fizyczna ulega pogorszeniu.

Efektywność procesu rehabilitacji zależy od podjęcia usprawnienia jak najwcześniej (od początku choroby). Wcześniej rozpoczęta rehabilitacja skraca okres leczenia oraz zapobiega powstawaniu lub utrwaleniu niepełnosprawności.

W programie rehabilitacji kompleksowej uwzględniamy rehabilitację:

- leczniczą – nowoczesny program leczenia, mający na celu przywrócenie w jak najkrótszym czasie sprawności pozwalającej na uczestnictwo w życiu społecznym, a w przypadku uszkodzeń morfologicznych – wykształcenie i utrwalenie mechanizmów zastępczych,
- społeczną – przygotowującą osobę niepełnosprawną do czynnego udziału w życiu społecznym (nauka pokonywania barier środowiskowych i technicznych oraz uodpornienie psychiczne),

- zawodową – przywrócenie zdolności do pracy, przekwalifikowanie zawodowe, a także stworzenie warunków do podjęcia pracy po zakończeniu rehabilitacji.

Wiktor Dega wskazywał: „Jeśli rehabilitacja lecznicza nie będzie ściśle powiązana z rehabilitacją społeczną i zawodową, wynik rehabilitacji nie będzie pełny”.

W Polsce rehabilitacja lecznicza jest realizowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) i KRUS. Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje rehabilitację leczniczą zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Obejmuje ona rehabilitację leczniczą, programy zdrowotne i leczenie uzdrowiskowe. Świadczenia rehabilitacji leczniczej mogą być realizowane w warunkach ambulatoryjnych, domowych, ośrodkach lub oddziałach dziennych i stacjonarnych [6].

Rehabilitacja lecznicza w ramach prewencji rentowej jest realizowana przez ZUS. Obecnie tą formą rehabilitacji objęte są osoby ze schorzeniami układów krążenia i ruchu (stanowiącymi ok. 50% przyczyn niezdolności do pracy), a także oddechowego, schorzeniami onkologicznymi i psychosomatycznymi. Przez 20 lat skorzystało z programu rehabilitacji leczniczej w ramach prewencji rentowej ponad milion osób ubezpieczonych.

Także KRUS prowadzi rehabilitację leczniczą dla osób zagrożonych niezdolnością do pracy w gospodarstwie rolnym oraz okresowo niezdolnych do pracy w celu minimalizacji tej niezdolności.

Głównym źródłem finansowania rehabilitacji społecznej i zawodowej jest Państwowy Fundusz Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych (PFRON).

Rehabilitacja społeczna – zgodnie z art. 9 ustawy o rehabilitacji zawodowej i społecznej oraz zatrudnianiu osób niepełnosprawnych – ma na celu umożliwienie osobom niepełnosprawnym uczestnictwa w życiu społecznym i jest realizowana poprzez:

- wyrabianie zaradności osobistej i pobudzanie aktywności społecznej osoby niepełnosprawnej,
- wyrabianie umiejętności samodzielnego wypełniania ról społecznych,
- likwidację barier, w szczególności architektonicznych, urbanistycznych, transportowych, technicznych, w komunikowaniu się i w dostępie do informacji oraz edukacji,
- kształtowanie w społeczeństwie właściwych postaw i zachowań sprzyjających integracji z osobami niepełnosprawnymi [7].

Natomiast celem rehabilitacji zawodowej jest ułatwienie osobom z niepełnosprawnościami uzyskania i utrzymania odpowiedniego zatrudnienia i awansu zawodowego przez umożliwienie im korzystania z poradnictwa zawodowego, szkolenia zawodowego i pośrednictwa pracy.

Do realizacji tego celu niezbędne jest:

- dokonanie oceny zdolności do pracy,
- prowadzenie poradnictwa zawodowego, uwzględniającego ocenę zdolności do pracy oraz umożliwiającego wybór odpowiedniego zawodu i szkolenia,
- przygotowanie zawodowe z uwzględnieniem perspektyw zatrudnienia,
- dobór odpowiedniego miejsca pracy i jego wyposażenie,
- określenie środków technicznych umożliwiających lub ułatwiających wykonywanie pracy, a w razie potrzeby – przedmiotów ortopedycznych, środków pomocniczych, sprzętu rehabilitacyjnego itp. [7].

Instytucje ZUS i KRUS są zobowiązane do prowadzenia zadań w zakresie rehabilitacji zawodowej i zgodnie z ustawą z 1996 r. o zmianie niektórych ustaw o zaopatrzeniu emerytalnym i ubezpieczeniu społecznym [8] wprowadzono nowe świadczenie – rentę szkoleniową. Ma ona na celu umożliwienie przekwalifikowania zawodowego osobom ubezpieczonym, które utraciły zdolność do pracy zarobkowej w wyuczonym zawodzie. W 2005 r. wprowadzono także możliwość przyznawania renty szkoleniowej rolnikom ubezpieczonym w KRUS-ie [9]. Obok funkcjonującej już od lat 90. rehabilitacji leczniczej w ramach prewencji rentowej jest to kolejna forma działań rehabilitacyjnych, która umożliwi osobom ubezpieczonym powrót do aktywności zawodowej. Przekwalifikowanie zawodowe powinno więc pełnić istotną rolę w systemie zabezpieczania społecznego w Polsce. Mimo swojej rangi jest ono relatywnie rzadko przyznawane.

Program rehabilitacji kompleksowej funkcjonuje już od lat 90. Pozwoliłby na lepsze wykorzystywanie możliwości, jakie daje osobom ubezpieczonym renta szkoleniowa, gdyby było możliwe odtworzenie specjalnych ośrodków rehabilitacji kompleksowej. W Niemczech jest prawie 30 takich ośrodków, a na Litwie kilkanaście.

Wiktor Dega mówił: „Jeżeli rehabilitacja lecznicza nie będzie ściśle powiązana z rehabilitacją społeczną i zawodową, wynik rehabilitacji nie będzie pełny”. Do prawidłowego rozwiązywania problemów społecznych w każdym nowoczesnym kraju konieczny jest więc rozwój rehabilitacji kompleksowej.

Również akty prawa międzynarodowego podkreślają konieczność kompleksowej rehabilitacji:

- Konwencja nr 128 Międzynarodowej Organizacji Pracy z 1967 r. stanowi, że każde państwo członkowskie związane konwencją powinno świadczyć usługi rehabilitacyjne, mające na celu przygotowanie inwalidów w każdym możliwym przypadku do powrotu do poprzednio wykonywanej pracy lub do innej pracy, która odpowiada najlepszym ich uzdolnieniom, a także podjąć środki ułatwiające inwalidom podjęcie pracy [10].

- Rozporządzenie Rady (EWG) nr 1408/71 z 14 czerwca 1971 r. również dotyczy świadczeń z tytułu inwalidztwa, łącznie ze świadczeniami służącymi zachowaniu albo zwiększeniu zdolności do zarobkowania. Inwalidztwo cechuje więc utrata zdolności do pracy najczęściej przed osiągnięciem wieku emerytalnego z powodu naruszenia sprawności organizmu w następstwie choroby lub urazu. Powoduje to ukończenie lub ograniczenie aktywności zawodowej, a więc konieczna jest nie tylko rekompensata utraconych dochodów z pracy, ale także podjęcie działań w zakresie rehabilitacji zawodowej i społecznej [11].
- Konwencja ONZ o prawach osób niepełnosprawnych [12], ratyfikowana przez Polskę 6 września 2012 r., stanowi:

Państwa Strony podejmą skuteczne i odpowiednie środki, uwzględniając wsparcie wzajemnie udzielane sobie przez osoby niepełnosprawne oraz wsparcie udzielane przez inne osoby, w celu umożliwienia osobom niepełnosprawnym uzyskania i utrzymania możliwie największej niezależności, pełnych zdolności fizycznych, intelektualnych, społecznych i zawodowych oraz pełnej integracji i udziału we wszystkich aspektach życia społeczeństwa. W tym celu Państwa Strony zorganizują, wzmocnią i rozwiną usługi i programy w zakresie wszechstronnej rehabilitacji, w szczególności w obszarze zdrowia, zatrudnienia, edukacji i usług socjalnych, w taki sposób, aby usługi i programy:

1. były dostępne od możliwie najwcześniejszego etapu i były oparte na multidyscyplinarnej ocenie indywidualnych potrzeb i potencjału,
 2. wspierały udział i integrację w społeczeństwie oraz włączenie we wszystkie aspekty życia społeczeństwa, były dobrowolne i dostępne dla osób niepełnosprawnych możliwie blisko społeczności, w których żyją, w tym na obszarach wiejskich.
- Powszechna deklaracja praw człowieka ONZ. Zapisano w niej m.in., że osoba niepełnosprawna nie powinna być przez całe życie traktowana jako przedmiot opieki. Osoba taka jest obywatelem o specjalnych potrzebach, wynikających z konkretnej niepełnosprawności. Potrzeby te powinny być spełniane na gruncie społecznym w kontekście „normalności”. Zasadnicze znaczenie ma uczestnictwo, a głównym jego warunkiem jest dostęp do społeczeństwa [13].
 - Standardowe zasady wyrównywania szans osób niepełnosprawnych ONZ:

Rządy państw powinny opracować własne programy rehabilitacji dla wszystkich grup osób niepełnosprawnych. Programy te powinny być oparte na potrzebach osób niepełnosprawnych i na zasadach pełnego uczestnictwa i równości.

Rehabilitacja powinna być dostępna dla wszystkich osób, które jej potrzebują i opierać się na ciągłości postępowania w kontekście biopsychospołecznym, uwzględniając zarówno czynniki osobowe jak i środowiskowe, zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Funkcjonowania Niepełnosprawności i Zdrowia (WHO). Rehabilitacja powinna zapewnić osobiste wsparcie osobom niepełnosprawnym i przyczynić się do pełnego ich uczestnictwa we wszystkich aspektach życia [14].

Globalny plan działania WHO na rzecz niepełnosprawności na lata 2014–2021 stanowi, że niepełnosprawność jest globalnym problemem zdrowia publicznego, ponieważ osoby niepełnosprawne przez całe swoje życie zmagają się z pokonywaniem występujących trudności w dostępie do świadczeń zdrowotnych – i powiązaną z nimi rehabilitacją – edukacji, zatrudnienia, mieszkalnictwa i transportu. Celem planu jest:

- usunięcie barier oraz poprawa dostępu do świadczeń i programów zdrowotnych,
- wzmocnienie i rozwój rehabilitacji i technologii wspomagających, pomocy i świadczeń wspierających oraz rehabilitacji środowiskowej,
- wzmocnienie zbierania porównywalnych w skali międzynarodowej danych na temat niepełnosprawności oraz wspieranie badań nad niepełnosprawnością i związanych z nią świadczeń [15].

Międzynarodowa Organizacja Rehabilitacji (Rehabilitation International, RI) poprzez współpracę z różnymi organizacjami i ekspertami w ponad 100 krajach od ponad 100 lat wspiera osoby z niepełnosprawnościami. Zabiega m.in. o ich lepszy dostęp do edukacji, rehabilitacji, opieki zdrowotnej, zatrudnienia, wymiaru sprawiedliwości. Na Światowym Kongresie w Seulu w 2012 r. z okazji 90-lecia działalności RI podkreślono rolę rehabilitacji w zapobieganiu niepełnosprawności i zmniejszaniu jej stopnia.

Joachim Breuer, wiceprezydent RI Europe, mówił:

Zaproszono mnie, abym poruszył kwestię **rehabilitacji jako inwestycji**, ze szczególnym naciskiem na zdemaskowanie mitu głoszącego, że rehabilitacja, powrót do pracy, zarządzanie niepełnosprawnością oraz wszelkie inne środki wspierające uczestnictwo i włączenie społeczne osób z niepełnosprawnością to przede wszystkim koszt dla społeczeństwa. Od wielu lat jestem gorącym zwolennikiem rehabilitacji. Moje przekonanie, że przynosi ona korzyści społeczeństwu i gospodarce, wyrosło z doświadczenia w zajmowaniu się odszkodowaniami oraz rehabilitacją osób, które doznały wypadku w pracy lub które dotknęła choroba zawodowa. Wciąż brakuje świadomości potencjału tkwiącego w rehabilitacji – zwłaszcza w kwestii zmiany percepcji, jaką może spowodować rehabilitacja (tzn. skupieniu się na sprawności zamiast na niepełnosprawności) [16].

Raport sporządzony przez Europejską Agencję Bezpieczeństwa i Zdrowia w Pracy wykazał, że Polska znajduje się w IV (ostatniej) grupie państw, które mają ograniczone ramy prawne w zakresie rehabilitacji i powrotu do pracy [17]. Brak międzyresortowych, koordynowanych działań w zakresie rehabilitacji medycznej, psychospołecznej i zawodowej prowadzi do ograniczenia możliwości powrotu lub wejścia na rynek pracy. Z powyższych względów coraz większe znaczenie nabiera koncepcja Powrotu do pracy (*return to work*, RTW), obejmująca wszystkie procedury i inicjatywy, które mają na celu ułatwienie powrotu do pracy osób, u których stwierdza się niepełnosprawność w stopniu powodującym niezdolność do pracy w dotychczas wykonywanym zawodzie, powstałą w następstwie choroby lub urazu.

Bez rehabilitacji nie istnieje uwięziony powodzeniem powrót do pracy i czynnego uczestnictwa w życiu społeczeństwa. Aby utrzymać miejsce pracy, rehabilitację należy rozpocząć wcześniej i w stosownym momencie, bezpośrednio po utracie zdolności do pracy przez osobę z niepełnosprawnością.

W Polsce konieczne jest natychmiastowe utworzenie systemu wczesnej rehabilitacji kompleksowej, który ułatwiałby powrót osobom niepełnosprawnym do pracy i czynnego udziału w życiu społecznym. Sprawnie działający system zapobiegnie przedłużającej się hospitalizacji, da szansę powrotu do pracy i uczestnictwa w życiu społecznym. Konieczne jest także podjęcie działań, które mają na celu zmianę organizacji udzielania świadczeń w zakresie:

- leczenia (wczesna prawidłowa diagnostyka w celu wdrożenia właściwego leczenia i skrócenia okresu czasowej niezdolności do pracy),
- wczesnej rehabilitacji kompleksowej, dostosowanej do stanu funkcjonalnego osoby z niepełnosprawnością, zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Funkcjonowania Niepełnosprawności i Zdrowia (ICF).

Aktualnie w Polsce czas oczekiwania na rehabilitację wynosi od kilku tygodni do kilku miesięcy, a w tym okresie dochodzi do utrwalenia negatywnych zmian funkcjonalnych i pogorszenia się stanu psychicznego i fizycznego pacjenta. Rehabilitacja powinna stać się w naszym kraju, podobnie jak w innych krajach, ważnym elementem polityki społecznej.

Głównym celem rehabilitacji jest umożliwienie osobom niepełnosprawnym prowadzenie życia zgodnego z ich życzeniem, przy akceptacji nieuniknionych ograniczeń aktywności, wynikających z uszkodzeń, które są skutkiem choroby lub urazu. Cel ten można osiągnąć przez połączenie następujących działań:

- likwidację lub redukcję dysfunkcji,
- likwidację lub redukcję barier uczestnictwa w środowisku, w którym żyje osoba niepełnosprawna,
- wspieranie reintegracji społecznej.

W działaniach zogniskowanych na potrzeby pacjenta właściwe jest dążenie do optymalizacji zarówno aktywności, jak i uczestnictwa.

Doktor Howard Rusk z Wydziału Rehabilitacji i Medycyny Fizycznej w Szpitalu Bellevue w Nowym Jorku mówił: „Rehabilitacja rozciąga się na okres zawarty między łóżkiem chorego, a jego warsztatem pracy. Opieramy się raczej na pozostałych zdolnościach chorego, a nie jego niezdolnościach, i uczymy, jak żyć i pracować przy tym, co mu pozostało”.

Rosnąca liczba osób, które z powodu chorób, urazów i ich następstw stają się niepełnosprawne, tworzy konieczność podjęcia aktywnych działań, mających na celu przywrócenie lub poprawę sprawności tych osób i umożliwienie im pełnego uczestnictwa w życiu społecznym. Wiktor Dega, współtwórca polskiej szkoły rehabilitacji, mówił: „Nieludzkim jest uratowanie człowiekowi życia, a potem pozostawienie go samemu sobie. Tymczasem właśnie wczesna i dostępna dla wszystkich rehabilitacja zmniejsza cierpienie, poprawia sprawność i jakość życia człowieka” [18].

Skala niezdolności do pracy z powodu następstw chorób lub urazów w Polsce

Ponad milion osób każdego roku pobiera świadczenia z ubezpieczenia społecznego z powodu czasowej, długotrwałej lub trwałej niezdolności do pracy w następstwie chorób lub urazów. Osiemdziesiąt pięć tysięcy pracowników doznaje urazów powodujących czasową lub długotrwałą niezdolność do pracy. Tylko 27% osób niepełnosprawnych jest aktywnych zawodowo.

W strukturze wydatków ogółem na świadczenia z tytułu niezdolności do pracy w 2022 r. grupami chorobowymi generującymi najwyższe wydatki były, analogicznie jak w roku poprzednim, zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania – 16,3% ogółu wydatków, choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej – 14,7%, urazy, zatrucia i inne określone skutki działania czynników zewnętrznych – 12,9%, choroby związane z okresem ciąży, porodu i połogu – 12,1%, choroby układu oddechowego – 9,2%, choroby układu krążenia – 7,7% oraz choroby układu nerwowego – 7,2%.

W 2022 r. wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy ogółem wyniosły 46 088,3 mln zł i w porównaniu z 2021 r. wzrosły o ponad 1,6 mld zł. Kwota tych wydatków w omawianym okresie stanowiła 1,5% PKB i w stosunku do roku poprzedniego udział ten zmniejszył się o 0,2 punktu procentowego (tabela 1, 2, 3). Rokrocznie zmniejsza się również udział wydatków na świadczenia związane z niezdolnością do pracy (bez absencji chorobowej finansowanej z funduszy zakładów pracy) do wydatków na świadczenia pieniężne ogółem realizowane przez ZUS. W 2018 r. udział tych wydatków wynosił 12,8%, a w 2022 r. 11,7%.

Tabela 1. Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione w latach 2018–2022

Wyszczególnienie	2018	2019	2020	2021	2022
Wydatki na świadczenia pieniężne realizowane przez ZUS – ogółem w mln zł	233 810,6 ¹⁾	248 886,1 ¹⁾	269 785,3 ¹⁾	289 836,5 ¹⁾	299 967,4 ¹⁾
Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy – ogółem w mln zł	36 812,3	38 654,9	42 509,7	44 424,7	46 088,3
Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy (bez absencji chorobowej finansowanej z funduszy zakładów pracy) w mln zł	29 901,5	31 088,7	33 670,3	34 675,3	35 183,2
Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy (bez absencji chorobowej finansowanej z funduszy zakładów pracy) do wydatków realizowanych przez ZUS w %	12,8	12,5	12,5	12,0	11,7
Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy ogółem w % PKB	1,7	1,7	1,8	1,7	1,5

¹⁾ zasiłki pogrzebowe po osobach pobierających renty socjalne, zasiłki i świadczenia przedemerytalne

Źródło: www.zus.pl (portal statystyczny).

Tabela 2. Wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione w 2022 r. według grup chorobowych będących przyczyną niezdolności do pracy i płci świadczeniobiorców

	Razem		Mężczyźni		Kobiety	
	kwota wypłat					
	w tys. zł	w %	w tys. zł	w %	w tys. zł	%
OGÓŁEM (A00–Z99)	46 088 308,1	00,0	23 291 267,3	00,0	22 797 040,8	00,0
Niektóre choroby zakaźne i pasożytnicze (A00–B99)	340 359,9	0,7	174 239,0	0,7	166 120,9	0,7
Nowotwory (C00–D48)	2 050 345,0	0,5	990 925,3	0,3	1 059 419,7	4,6
Choroby krwi i narządów krwiotwórczych (D50–D89)	96 929,5	0,2	45 567,6	0,2	51 361,9	0,2
Zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywiania i przemiany metabolicznej (E00–E90)	422 215,8	0,9	251 883,3	0,1	170 332,5	0,7
Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania (F00–F99)	7 525 074,8	6,3	3 779 327,8	6,2	3 745 747,0	16,4
Choroby układu nerwowego (G00–G99)	3 332 434,1	0,2	1 855 081,8	0,0	1 477 352,3	6,5
Choroby oka i przydatków oka (H00–H59)	752 791,9	0,6	463 310,8	0,0	289 481,1	1,3
Choroby ucha i wyrostka sutkowatego (H60–H95)	476 810,8	0,0	367 822,0	0,6	108 988,8	0,5
Choroby układu krążenia (I00–I99)	3 525 403,6	0,7	2 745 026,0	1,8	780 377,6	3,4
Choroby układu oddechowego (J00–J99)	4 260 368,9	0,2	1 848 364,0	0,9	2 412 004,9	10,6
Choroby układu trawiennego (K00–K93)	1 270 416,7	0,8	777 273,4	0,3	493 143,3	2,2
Choroby skóry i tkanki podskórnej (L00–L99)	378 712,5	0,8	244 821,2	0,0	133 891,3	0,6
Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (M00–M99)	6 768 311,8	4,7	3 998 345,2	7,2	2 769 966,6	12,2
Choroby układu moczowo-płciowego (N00–N99)	868 389,5	0,9	325 309,1	0,4	543 080,4	2,4
Ciąża, poród i połóg (O00–O99)	5 561 249,8	0,1	–	–	5 561 249,8	24,4
Niektóre stany rozpoczynające się w okresie okołoporodowym (P00–P96)	–	–	–	–	–	–

Źródło: www.zus.pl (portal statystyczny).

Tabela 3. Ranking wydatków ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy w 2022 r. według wybranych grup chorobowych i płci świadczeniobiorców

Grupy chorobowe	Udział w wydatkach ogółem	Struktura wydatków według płci		
		ogółem [%]	mężczyźni [%]	kobiety [%]
OGÓŁEM (A00-Z99)	100,0	100,0	50,5	49,5
w tym:				
Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania (F00 – F99)	16,3	100,0	50,2	49,8
Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (M00–M99)	14,7	100,0	59,1	40,9
Urazy, zatrucia i inne określone skutki działania czynników zewnętrznych (S00–T98)	12,9	100,0	73,7	26,3
Ciąża, poród i połóg (O00–O99)	12,1	100,0	–	100,0
Choroby układu oddechowego (J00–J99)	9,2	100,0	43,4	56,6
Choroby układu krążenia (I00–I99)	7,7	100,0	77,9	22,1
Choroby układu nerwowego (G00–G99)	7,2	100,0	55,7	44,3
Nowotwory (C00–D48)	4,5	100,0	48,3	51,7
Choroby układu trawiennego (K00–K93)	2,8	100,0	61,2	38,8
Choroby układu moczowo-płciowego (N00–N59)	1,9	100,0	37,5	62,5

Źródło: www.zus.pl (portal statystyczny).

Projekt rehabilitacji kompleksowej

Jedną z odpowiedzi na powyższe wyzwania był projekt europejski „Wypracowanie i pilotażowe wdrożenie modelu kompleksowej rehabilitacji umożliwiającej podjęcie lub powrót do pracy”, realizowany przez PEFRON w partnerstwie z ZUS oraz Centralnym Instytutem Ochrony Pracy – Państwowym Instytutem Badawczym. Należy podkreślić, iż miał on charakter pilotażowy, a głównym celem działania Ośrodków Rehabilitacji Kompleksowej był pilotaż nowego podejścia do zatrudnienia osób niepełnosprawnych.

Celem projektu było przygotowanie i przetestowanie modelu rehabilitacji kompleksowej, pozwalającej na podjęcie lub powrót do aktywności zawodowej osób, które w następstwie choroby lub urazu utraciły zdolność do wykonywania dotychczasowego zawodu, ale mogłyby po przekwalifikowaniu podjąć inną pracę, adekwatną do ich zainteresowań i stanu funkcjonalnego, a także osób niepełnosprawnych, które z powodu upośledzenia funkcji organizmu nie pracowały, ale mają motywację do zdobycia zawodu i podjęcia pracy odpowiedniej do ich możliwości funkcjonalnych.

Projekt miał na celu podniesienie jakości i skuteczności rehabilitacji osób zagrożonych niepełnosprawnością i niepełnosprawnych w stopniu powodującym niezdolność do pracy, tak, aby mogły aktywnie uczestniczyć w życiu społecznym i zawodowym.

Zgodnie z wypracowanym przez grupę ekspertów modelem, rehabilitacja kompleksowa była prowadzona równolegle w trzech modułach:

1. zawodowym, mającym na celu ułatwienie osobie z niepełnosprawnością uzyskania nowego zawodu i utrzymania odpowiedniego zatrudnienia;
2. psychospołecznym, mającym na celu zmotywowanie uczestnika projektu do powrotu do pracy i przygotowanie go do uczestnictwa w życiu społecznym i zawodowym;
3. medycznym, mającym na celu przywrócenie lub odtworzenie utraconych funkcji w jak największym, możliwym do osiągnięcia stopniu.

Było to zespołowe działanie na rzecz osoby niepełnosprawnej fizycznie lub psychicznie. Efektem było uzyskanie przez uczestników programu nowego zawodu i zatrudnienia w dotychczasowym bądź nowym zakładzie pracy oraz ich uczestnictwo w życiu społecznym i zawodowym, a także poprawa jakości ich życia.

Według Strategii na rzecz Odpowiedzialnego Rozwoju:

W przypadku osób niepełnosprawnych, należy koncentrować się na tworzeniu warunków do ich wczesnego powrotu do pracy i utrzymania się w zatrudnieniu m.in. poprzez stymulację motywacji, rehabilitację medyczną, uzupełnianie kwalifikacji czy likwidację barier mentalnych i środowiskowych. W tym celu należy stworzyć sieć synergicznych powiązań pomiędzy różnymi instytucjami (np. ZUS, KRUS, PFRON, NFZ, placówki medyczne). Istnieje także konieczność podejmowania kompleksowych i wielowymiarowych działań z zakresu rehabilitacji medycznej (w tym psychologicznej), społecznej i zawodowej, prowadzących do pełnego włączenia społecznego [18].

Podsumowanie

W Polsce w 2020 r. ponad 1 200 000 osób pobierało świadczenia z systemu zabezpieczenia społecznego z tytułu czasowej, długotrwałej lub trwałej niezdolności do pracy w następstwie chorób lub urazów. Wiele z tych osób mogłoby powrócić do czynnego życia społecznego i zawodowego po wprowadzeniu systemu rehabilitacji kompleksowej (medycznej, społecznej i zawodowej).

Aktywność zawodowa osób z niepełnosprawnościami jest jednym z najlepszych sposobów na wyjście z izolacji społecznej, nierzadko również biedy, oraz wpływa na ogólną poprawę ich dobrostanu i jakości życia. Praca dla osób z niepełnosprawnością oznacza – z jednej strony wyższą jakość ich życia dzięki posiadaniu dochodów i aktywnemu funkcjonowaniu w społeczeństwie, z drugiej zaś stanowi także korzyść dla gospodarki. Przywrócenie zdolności i umożliwienie podjęcia lub powrotu do pracy osobom z niepełnosprawnościami jest więc istotne zarówno ze społecznego, jak i ekonomicznego punktu widzenia.

Zgodnie z danymi WHO na świecie około 2,4 mld ludzi żyje z chorobami, które wymagają rehabilitacji. Wraz ze zmianami zachodzącymi w zdrowiu i charakterystyce populacji na całym świecie, szacowane zapotrzebowanie na rehabilitację w nadchodzących latach będzie tylko wzrastać. Ludzie żyją dłużej, a przewiduje się, że liczba osób powyżej 60. roku życia podwoi się do 2050 r. Więcej osób żyje z chorobami przewlekłymi, takimi jak: cukrzyca, udary i nowotwory. Jednocześnie utrzymuje się wysoka częstość występowania urazów i chorób u dzieci (takich jak np. mózgowie porażenie dziecięce). Te choroby mogą mieć wpływ na funkcjonowanie jednostki i są powiązane ze zwiększonym poziomem niepełnosprawności, w przypadku której rehabilitacja może przynieść pozytywne zmiany [4].

Aby w pełni wykorzystać społeczne, ekonomiczne i zdrowotne korzyści rehabilitacji, terminowe, wysokiej jakości i przystępne cenowo interwencje rehabilitacyjne powinny być dostępne dla wszystkich. W wielu przypadkach oznacza to rozpoczęcie rehabilitacji we wczesnym okresie choroby i kontynuowanie jej wraz z innymi interwencjami zdrowotnymi.

W wielu częściach świata ta rosnąca potrzeba rehabilitacji pozostaje w dużej mierze niezaspokojona. Ponad połowa osób wymagających rehabilitacji, żyjących w niektórych krajach o niskich i średnich dochodach, nie ma możliwości skorzystania z niej [4]. Globalne potrzeby rehabilitacyjne w dalszym ciągu nie są zaspokajane z wielu powodów, m.in.:

- brak priorytetów, finansowania, polityk i planów rehabilitacji na szczeblu krajowym,

- brak dostępnych usług rehabilitacyjnych poza obszarami miejskimi i długi czas oczekiwania,
- wysokie wydatki własne i brak lub niewystarczające środki finansowe,
- brak przeszkolonych specjalistów ds. rehabilitacji, przy czym w wielu krajach o niskich i średnich dochodach przypada mniej niż 10 wykwalifikowanych specjalistów na milion mieszkańców,
- brak zasobów, w tym technologii wspomagających, sprzętu i materiałów eksploatacyjnych,
- potrzeba większej liczby badań i danych na temat rehabilitacji,
- nieskuteczne i niedostatecznie wykorzystywane ścieżki skierowań na rehabilitację.

Rehabilitacja powinna stać się w Polsce, podobnie jak w innych krajach, ważnym elementem polityki społecznej. Do realizacji tego celu konieczne jest wspólne działanie wszystkich instytucji służących osobom niepełnosprawnym oraz koordynacja tych działań w celu stworzenia spójnego Narodowego Programu Rehabilitacji. Prawidłowo prowadzona, wczesna rehabilitacja może przyczynić się do skrócenia czasu pobytu chorych na oddziałach szpitalnych, które mogłyby wtedy objąć leczeniem większą liczbę chorych. Kompleksowa rehabilitacja osób niepełnosprawnych jest warunkiem integracji społecznej i realizowania praw osób niepełnosprawnych. Dostęp do rehabilitacji należy do podstawowych praw człowieka. Rehabilitacja kompleksowa to społeczna i ekonomiczna konieczność.

Konieczność jakościowej zmiany podejścia do aktywności zawodowej osób niepełnosprawnych niezwykle celnie ujął Piotr Pawłowski, prezes Stowarzyszenia Przyjaciół Integracji, niekwestionowany i nieodżałowany autorytet w tej dziedzinie, w artykule *Sprawni w pracy* w magazynie „Integracja”:

Umiejętności każdej osoby w dużym stopniu powinny świadczyć o jej zdolnościach i kwalifikacjach. Cały czas odczuwamy brak przygotowanych osób z niepełnosprawnością, które odnalazłyby się na atrakcyjnych stanowiskach i w prestiżowych zawodach. Brak specjalistycznego kształcenia naszego środowiska sprawia, że większą wartość dla wielu pracodawców stanowi stopień niepełnosprawności niż kwalifikacje. A za zachodnią granicą, oprócz zdiagnozowania możliwości każdej osoby, szkoli się ją, patrząc przez pryzmat potrzeb rynku pracy i poszukiwanych kwalifikacji. Po szkoleniu bez problemu można znaleźć pracę.

Na koniec rzecz fundamentalna. Czy jako społeczeństwo wyrażamy zgodę, aby osoby pobierające zasiłki chorobowe, renty i świadczenia rehabilitacyjne z tytułu niezdolności do pracy, które mogłyby w pełni lub w ograniczonym zakresie podjąć pracę, były biernie zawodowo? Czy nie warto zrobić wszystkiego, aby każdy, kto czuje taką potrzebę, miał stworzone warunki do jej realizacji?

Piśmiennictwo

1. Uchwała Sejmu z 16 września 1982 r. w sprawie inwalidów i osób niepełnosprawnych. MP 1982 nr 22 poz. 188.
2. Ustawa z 27 sierpnia 1997 r. o rehabilitacji zawodowej i społecznej oraz zatrudnieniu niepełnosprawnych. Dz.U. Nr 123, poz. 776.
3. Światowy raport o niepełnosprawności. Niepełnosprawność – Zagadnienia. Problemy. Rozwiązania 2014; 1 (10).
4. WHO.: Disability. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health>.
5. GUS.: Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań z 2021 r.
6. Ustawa z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. Nr 210, poz. 2135.
7. Ustawa z dnia 27 sierpnia 1997 r. o rehabilitacji zawodowej i społecznej oraz zatrudnianiu osób niepełnosprawnych. Dz.U. 1997 nr 123 poz. 776.
8. Ustawa z 28 czerwca 1996 r. o zmianach niektórych ustaw o zaopatrzeniu emerytalnym i ubezpieczeniu społecznym. Dz.U. Nr 100, poz. 461.
9. Ustawa z 20 grudnia 1990 r. o ubezpieczeniu społecznym rolników. Dz.U. z 2008 r. Nr 50, poz. 291.
10. Konwencja nr 128 Międzynarodowej Organizacji Pracy. <http://www.mop.pl/doc/html/konwencje/k128.html>.
11. Rozporządzenie Rady (EWG) nr 1408/71. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ>.
12. Konwencja ONZ o prawach osób niepełnosprawnych. Dz.U. z 2012 r. poz. 1169.
13. Powszechna deklaracja praw człowieka. <http://www.unesco.pl>.
14. Standardowe zasady wyrównywania szans osób niepełnosprawnych. <http://www.tus.org.pl>.
15. Projekt globalnego planu działania WHO na rzecz niepełnosprawności na lata 2014–2021. Niepełnosprawność – Zagadnienia. Problemy. Rozwiązania 2014; 13: 42–72.
16. Breuer J.: Demaskowanie mitów związanych z powrotem do pracy i miejsc pracy w integrujących społecznie. Niepełnosprawność – Zagadnienia. Problemy. Rozwiązania 2012; 5: 42–48.
17. Rehabilitacja kompleksowa osób niepełnosprawnych. Niepełnosprawność – Zagadnienia. Problemy. Rozwiązania 2023; 46: 7–20.
18. Lubecki M.: Rola ośrodków rehabilitacyjno-ortopedycznych w polskim modelu rehabilitacji medycznej w drugiej połowie XX wieku. Hygeia Public Health 2011; 2: 249–255.
19. Strategia na rzecz Odpowiedzialnego Rozwoju, przyjęta przez Radę Ministrów 14 lutego 2017 roku (uchwała nr 8, M.P.2017.260).

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Krzysztof Czechowski
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa
e-mail: krzysztof.czechowski@lazarski.pl

