

Cyklosporyna: skuteczne leczenie pacjentów ze stanem zapalnym powierzchni oka

Cyclosporine: effective treatment for patients with inflammation of the ocular surface



Radosław Różycki^{1,2}, Piotr Nesterowicz², Małgorzata Różycka²

¹ Klinika Okulistyczna, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej, Warszawa
Kierownik: dr n. med. Radosław Różycki

² Centrum Medyczne Orbita w Warszawie
Właściciel: dr n. med. Radosław Różycki

STRESZCZENIE

Zespół suchego oka to wieloczynnikowa oraz wielobjawowa choroba dotykająca milionów ludzi na całym świecie. Statystyki pokazują, że w zależności od szerokości geograficznej choruje na nią od 15% do 30% populacji danego kraju. Przewlekły stan zapalny prowadzi do zmian strukturalnych na powierzchni oka, co wywołuje u chorych ból i szereg innych uciążliwych objawów, które jeśli są nieleczone, to z czasem mogą doprowadzić do obniżenia ostrości widzenia, a w konsekwencji do problemów z wykonywaniem typowych codziennych czynności. Obniżenie komfortu życia silnie koreluje również z pogorszeniem kondycji zdrowia psychicznego. Wyniki najnowszych badań wskazują, że co trzeci chory z zespołem suchego oka może zmagać się z depresją. Przewlekły zespół suchego oka powoduje powstanie neurogennego stanu zapalnego. Celem pracy jest przedstawienie wskazań i mechanizmu działania cyklosporyny A w terapii tego schorzenia.

Słowa kluczowe: cyklosporyna A, zespół suchego oka, stan zapalny, film łzowy, powierzchnia oka

ABSTRACT

Dry eye syndrome is a multifactorial and multisymptomatic disease affecting millions of people worldwide. Statistics show that depending on geographic location, 15% to 30% of a country's population suffers from dry eye syndrome. Chronic inflammation leads to structural changes on the surface of the eye, causing pain and a range of other distressing symptoms. If left untreated, these symptoms can eventually result in reduced visual acuity and difficulties performing typical daily activities. The decline in quality of life strongly correlates with a deterioration in mental health. Recent studies indicate that one in three dry eye syndrome patients may struggle with depression. Chronic dry eye syn-

NAJWAŻNIEJSZE

Cyklosporyna A w zespole suchego oka, lecząc stan zapalny, przywraca homeostazę na powierzchni gałki ocznej.

HIGHLIGHTS

Cyclosporin A in dry eye syndrome, by treating inflammation, restores homeostasis to the ocular surface.

drome triggers the development of neurogenic inflammation. The aim of this study is to present the indications for and mechanism of action of cyclosporine A in the treatment of this condition.

Key words: cyclosporine A, dry eye syndrome, inflammation, tear film, ocular surface

WPROWADZENIE

Zgodnie z definicją TFOS DEWS II TM Report (*The Tear Film & Ocular Surface Society International Dry Eye Workshop II*) zespół suchego oka (ZSO) to wieloczynnikowy zespół zaburzeń powierzchni oka, u podłoża patogenezę którego leży niestabilność i zwiększona osmolalność filmu łzowego, stany zapalne, uszkodzenia i zmiany strukturalne powierzchni oka oraz zaburzenia w odczuwaniu bodźców sensorycznych [1]. Za główne czynniki etiologiczne uważa się dysfunkcję gruczołów Meiboma, zanieczyszczenie środowiska, stan po przebytych operacjach okulistycznych z użyciem lasera, choroby autoimmunologiczne (zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń), noszenie soczewek kontaktowych, przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych oraz stosowanie niektórych leków, m.in. psychotropowych, diuretyków, β -blokerów, czy środków antykoncepcyjnych [2, 3]. Zmiany hormonalne związane z menopauzą również wpływają na produkcję łez, dlatego ZSO częściej występuje u kobiet oraz osób starszych. Statystyki pokazują, że na ZSO w zależności od szerokości geograficznej choruje od 15% do 30% populacji danego kraju. W związku z niedoborem lub niską jakością filmu łzowego dominującym objawem jest uczucie suchości oraz obecności ciała obcego („piasku pod powiekami”). Chorzy skarżą się na uczucie pieczenia, swędzenia oraz zaczerwienienia, co często jest mylone z objawami alergii. Paradoksalnie może wystąpić nadmierne łzawienie, będące odpowiedzią na suchość powierzchni oka. Oczy chorego na ZSO szybciej ulegają zmęczeniu. Coraz częściej pojawiają się niewyraźne widzenie oraz zwiększona wrażliwość na światło. Objawy nasilają się podczas pracy wymagającej skupienia wzroku z bliska, przy ekranie komputera, w pomieszczeniach suchych, klimatyzowanych oraz jasnych. Wszystkie powyższe objawy znacząco wpływają na komfort życia pacjentów, a coraz to nowsze badania potwierdzają istotny związek występowania ZSO z chorobą depresyjną. Ostatnia metaanaliza z 2021 r. wykazała, że u nawet 40% pacjentów z ZSO występuje depresja, co oznacza prawie dwukrotnie wyższe ryzyko niż u osób zdrowych [1].

Diagnostykę ZSO zaczynamy od zebrania szczegółowego wywiadu. Po ustaleniu objawów niezbędne mogą okazać się pytania na temat przyjmowanych leków, przebytych operacji okulistycznych, stanu okulistycznych i autoimmunologicznych chorób przewlekłych, które często współw-

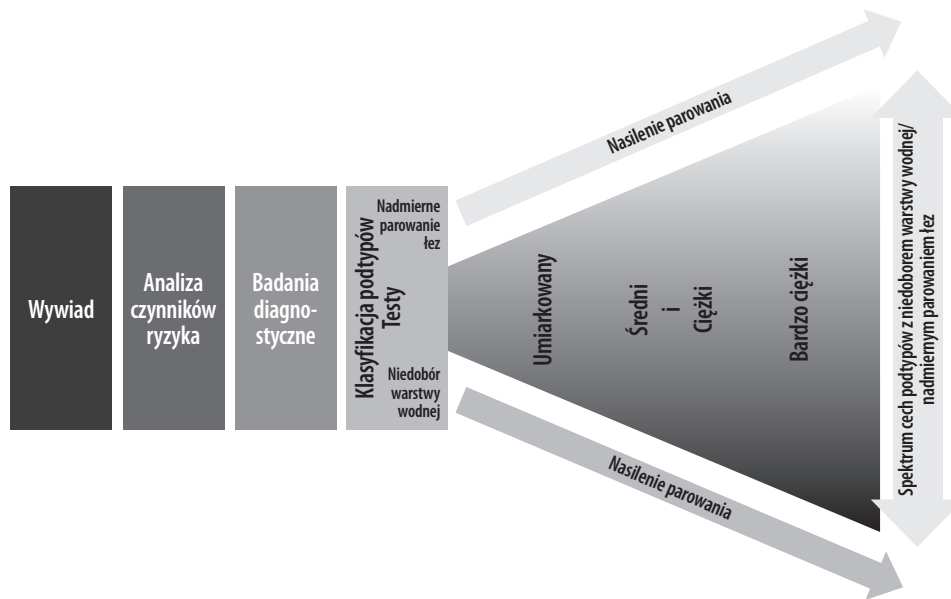
stępują z ZSO, a także warunków środowiskowych, w jakich pacjent żyje na co dzień. Następnie należy przeprowadzić testy diagnostyczne, dzięki którym uzyskamy pełniejszy obraz choroby. Testy te wskażą kierunek przy wyborze optymalnej dla pacjenta terapii. Wykorzystuje się do tego: test Schirmera, test przerwania filmu łzowego (BUT, *break-up time*), zabarwienie rogówki i spojówki fluoresceiną, pomiar osmolalności łez, test produkcji mucyny, meibografię, ocenę stabilności i grubości warstw filmu łzowego oraz testy neurosensoryczne. W związku z wieloczynnikową etiologią ZSO oraz rosnącą liczbą zachorowań stworzono narzędzia, które można zastosować nie tylko w gabinecie okulistycznym, ale też u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Są to standaryzowane kwestionariusze, takie jak: OSDI (*Ocular Surface Disease Index*), DEQ-5 (*Dry Eye Questionnaire*), SANDE (*Symptom Assessment In Dry Eye*), *McMonnies Dry Eye Questionnaire*, IDEEL (*Impact of Dry Eye on Everyday Life*) czy NEI VFQ-25 (*The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire*). Najpopularniejszy z nich to kwestionariusz OSDI, który składa się z 12 pytań, mających ocenić objawy suchego oka, ich wpływ na codzienne czynności oraz środowiskowe wyzwalacze objawów. Kwestionariusze ułatwiają i usprawniają diagnostykę oraz są przydatne podczas oceny kontroli leczenia [5].

W zależności od źródła można spotkać się z różnymi klasyfikacjami stopnia zaawansowania zespołu suchego oka. Większość z nich zorientowana jest na film łzowy. W celu uporządkowania wiedzy na ten temat *National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes* dokonał podziału ZSO na 2 typy: spowodowany niedoborem wydzielania łez oraz spowodowany nadmiernym ich odparowywaniem [6] (ryc. 1).

Leczenie ustala się w zależności od stopnia nasilenia i rodzaju objawów klinicznych. Celem jest złagodzenie stanu zapalnego, co sprzyja poprawie jakości i stabilności filmu łzowego. Do głównych metod należy stosowanie sztucznych łez, kropeł, kremów i maści, które nawilżają i zmniejszają podrażnienie powierzchni oka. Zalecana jest zmiana stylu życia i otoczenia poprzez unikanie pomieszczeń klimatyzowanych, regularne i częste mruganie podczas pracy przy komputerze oraz stosowanie okularów przeciwsłonecznych w celu ochrony oczu przed wiatrem i słońcem. Rekomendowana jest suplementacja kwasami omega-3 i regularna

RYCINA 1

Postępowanie w zespole suchego oka – TFOS DEWS II Management and Therapy Report (2017).



higiena powiek. W celu zapobieżenia odpływowi łez można zastosować okluzję punktów łzowych [7]. Dodatkowo, aby poprawić krążenie i udrożnić gruczoły Meiboma odpowiedzialne za produkcję lipidów, stosuje się ciepłe kompresy, a gdy to nie wystarcza, można rozważyć bardziej zaawansowane terapie, jak stosowany w tym samym celu zabieg Lipi-Flow czy IPL (*intense pulse light*) [8].

Skuteczne leczenie ZSO zatem wymaga często indywidualnego podejścia i połączenia kilku metod, dostosowanych do nasilenia i rodzaju objawów. Często kluczowym elementem okazuje się ustalenie czynnika etiologicznego.

Celem poniższej pracy jest przedstawienie leczenia komponentu zapalnego przy użyciu leku immunosupresyjnego, jakim jest cyklosporyna A. Jej skuteczność w walce z ZSO została potwierdzona w wielu badaniach i metaanalizach [9]. Wprowadzenie leku już w umiarkowanym stadium ciężkości zapobiega groźnym powikłaniom choroby, takim jak bliznowacenie spojówkowe, filamenty rogówkowe, defekty nabłonka rogówki i spojówki, a nawet owrzodzenie rogówki [1] (ryc. 2).

CYKLOSPORYNA A – „MATKA TRANSPLANTOLOGII”

Cyklosporyna A wytwarzana przez grzyb *Toiyocladium inflatum* jest silnym lekiem immunosupresyjnym z grupy inhibitorów kalcyneuryny [10]. Wprowadzenie jej na rynek w latach 80. zrewolucjonizowało dziedzinę transplantologii. Dzięki zdolności tłumienia odpowiedzi immunologicznej pacjenta na obce tkanki pomogła zminimalizować ryzyko odrzutu przeszczepów, przez co znacznie wydłużyła przeżycie pacjentów. Jednak przyjmowanie leku doustnie wiązało się

z szeregiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych, do których należą nefrotoksyczność, hepatotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, wzrost ryzyka zakażeń oportunistycznych oraz rozwoju nowotworów [11]. Z tego powodu były obawy co do stosowania leku w innych wskazaniach.

W okulistyce cyklosporyna A po raz pierwszy (lata 80.) została użyta doustnie do zahamowania odrzucenia przeszczepu rogówki. W latach 90. rozpoczęto badania nad stosowaniem cyklosporyny A w postaci kropli do oczu w leczeniu ZSO. Udowodniono, że jej miejscowe stosowanie może skutecznie redukować stan zapalny na powierzchni oka, co przyczyniło się do wprowadzenia cyklosporyny A jako leku okulistycznego, szczególnie w przewlekłych postaciach ZSO. Po latach badań stwierdzono, że miejscowe podanie leku w stężeniu 0,05–2% obarczone jest minimalnym ryzykiem działań niepożądanych występujących przy podaży doustnej i nie należy obawiać się wprowadzenia tej terapii. Dziś lek w postaci miejscowej jest wykorzystywany w wielu innych chorobach o podłożu autoimmunologicznym i zapalnym.

Mechanizm działania leku polega na zmniejszeniu aktywności limfocytów T oraz towarzyszącej temu kaskady zapalnej. Dzieje się to poprzez wiązanie się cyklosporyny A z białkiem cyklifiliną, co prowadzi do powstania kompleksu blokującego kalcyneurynę. Kalcyneuryna to enzym niezbędny do aktywacji limfocytów T. Blokując go, uniemożliwiamy również syntezę cytokin prozapalnych, które hamują proliferację limfocytów T. Zmniejszenie aktywności i proliferacji limfocytów T prowadzi do ograniczenia wydzielania kolejnych mediatorów zapalnych, takich jak interleukiny (IL) 6, IL-17 oraz czynnika martwicy nowotworów TNF- α (*tumor necrosis factor α*), na powierzchni oka [12]. Nie wpływa natomiast

RYCINA 2

Strategia leczenia w zespole suchego oka – TFOS DEWS II Management and Therapy Report (2017).

Etap 1	Etap 2	Etap 3	Etap 4
<p>Edukacja na temat choroby, postępowania, leczenia i rokowania</p> <p>Modyfikacja czynników otoczenia</p> <p>Przekazanie informacji dotyczących ewentualnej modyfikacji diety (z uwzględnieniem doustnej suplementacji niezbędnych kwasów tłuszczowych)</p> <p>Identyfikacja i ewentualnie modyfikacja/eliminacja problematycznych leków stosowanych ogólnie i miejscowo</p> <p>Różne rodzaje kropli nawilżających</p> <p>Higiena powiek i różnego rodzaju ciepłe okłady</p>	<p>Jeśli powyższe metody okażą się niewystarczające, to należy rozważyć:</p> <p>Zastosowanie kropli nawilżających niezawierających konserwantów, aby zminimalizować toksyczne działania substancji konserwujących</p> <ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie preparatów z olejkami z drzewa herbacianego w przypadku zakażenia łuźcem Zastosowanie metod pozwalających oszczędzać łzy Zamknięcie punktów łzowych Specjalne okulary z komorą wilgoci (<i>BiophasTeam</i>) Środki do stosowania na noc (np. maści lub komory wilgoci) Ogrzewanie i udrożnianie gruczołów Meiboma w gabinecie lekarskim (łącznie z użyciem takich urządzeń jak LipiFlow) Leczenie z zastosowaniem intensywnego światła pulsacyjnego (IPL) w gabinecie lekarskim <p>Wydawane na receptę leki stosowane w ZSO</p> <ul style="list-style-type: none"> Preparaty miejscowe zawierające antybiotyki lub połączenie antybiotyku i steroidu do stosowania na brzegi powiek w przednim zapaleniu brzegów powiek (jeżeli występuje) Miejscowe glikokortykosteroidy (ograniczony czas stosowania) Środki pobudzające czynność wydzielniczą Stosowane miejscowo leki immunomodulujące niezawierające glikokortykosteroidów (takie jak cyklosporyna) Stosowane miejscowo leki z grupy antagonistów LFA-21 (takie jak lifitegrast) Przyjmowane doustnie antybiotyki makrolidowe lub tetracykliny 	<p>Jeśli powyższe metody okażą się niewystarczające, to należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie przyjmowanych doustnie środków pobudzających czynność wydzielniczą Zastosowanie surowicy autologicznej/allogenicznej w kroplach do oczu Opcje terapeutycznych soczewek kontaktowych Opatrunek miękkie soczewki kontaktowe Skleralne (twardówkowe) twarde soczewki kontaktowe 	<p>Jeśli powyższe metody okażą się niewystarczające, to należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> Miejscowe glikokortykosteroidy stosowane dłużej Przeszczep błony owodniowej Chirurgiczne zamknięcie punktów łzowych Inne metody chirurgiczne (np. zszycie powiek, przeszczep ślinianki)

na czynność komórek fagocytowych, polimorfonuklearnych, neutrofilów czy makrofagów, dlatego nie tłumi zdolności do walki z czynnikami infekcyjnymi.

Wyciszenie stanu zapalnego zmniejsza uszkodzenia nabłonka powierzchni oka. Wspomaga regenerację komórek gruczołów łzowych przez zwiększenie produkcji i poprawę jakości łez. Prowadzi to do stabilizacji filmu łzowego i zmniejszenia objawów ZSO.

Jednak wprowadzając cyklosporynę A do terapii ZSO, należy pamiętać o tym, że lek ten działa stosunkowo wolno. Rezultat leczenia zależy od regularnego stosowania kropli przez kilka tygodni lub miesięcy. Wziąwszy pod uwagę, że limfocyty T żyją ok. 100 dni, kuracja powinna trwać przynajmniej 3 miesiące. W praktyce jednak w ZSO lek podaje się przez minimum 6 miesięcy [13]. Przez pierwszy okres lek może nasilać dyskomfort związany z pieczeniem i podrażnieniem oka. Brak poprawy w początkowej fazie leczenia oraz konieczność przyjmowania leku regularnie i relatywnie długo mogą negatywnie wpływać na przestrzeganie zaleceń lub całkowicie zniechęcić pacjenta do kontynuowania terapii. Ponadto pamiętając, że ZSO to choroba o złożonej etiologii, stosowanie cyklosporyny A będzie efektywne tylko w tych przypadkach, w których dominuje przewlekły stan zapalny. Wziąwszy pod uwagę powyższe czynniki, należy zwrócić uwagę na edukację pacjenta w procesie leczenia.

Cyklosporyna A w leczeniu ZSO jest stosowana już od ponad 20 lat i do tej pory nie zaobserwowano powikłań oku-

listycznych, takich jak rozwój zaćmy, wzrost ciśnienia śródgałkowego czy hamowanie procesów gojenia się albo innych poważnych zaburzeń gałki ocznej [14]. Co więcej, rozszerzono zastosowanie preparatu na inne przypadki, takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, schorzenia układowe (sarkoidoza), idiopatyczne zespoły zapalenia błony naczyniowej (zapalenie współczulne), przeszczepienie rogówki, martwica rozplywana rogówki, infekcje grzybicze, skrzydlik, oczny pemfigoid bliznowaciejący, tylne zapalenie brzegów powiek, przewlekłe stany alergiczne, powierzchowne punktowe zapalenie rogówki Thygesona, a także u osób nietolerujących soczewek kontaktowych [14–17].

Dorośli pacjenci z ZSO, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez mogą dostać refundację z Narodowego Funduszu Zdrowia. Osoby, które zgodnie z klasyfikacją ICD10 mają zdiagnozowany zespół suchości Sjögrena (M35.0), zapalenie rogówki mięsiste i głębokie (H16.3), zapalenie rogówki lub zapalenie rogówki i spojówek w przebiegu innych chorób sklasyfikowanych gdzie indziej, zapłacą 30% ceny za lek (H19.3) [18]. Lek Ikervis jest bezpłatny dla seniorów.

Cyklosporynę A w zależności od preparatu stosuje się raz lub dwa razy dziennie. Dzięki zastosowaniu nanoemulsji w preparacie Ikervis czas utrzymywania się leku na powierzchni gałki ocznej został wydłużony, co pozwala na jego podanie raz dziennie. Tego rodzaju rozwiązanie ułatwia pacjentom utrzymanie dyscypliny w przewlekłej terapii chorób gałki ocznej.

Poniżej przedstawiono efekt 6-miesięcznego stosowania przez pacjentkę cyklosporyny A (ryc. 3). W jej ocenie objawy suchości i pieczenia zmniejszyły się. Ustąpiła nadwrażliwość na światło, a także udokumentowano poprawę wyników testu Shirmera, wskaźnika OSDI, linii Marksa, BUT, meibografii. Ponadto została zachowana drożność odpływu łez, a kuracja zniwelowała zaczerwienienie. Zwiększyła się szerokość szpary powiekowej, rozluźniając tym samym mięsień marszczący brwi. W ten sposób oprócz złagodzenia dolegliwości suchego oka uzyskano również delikatniejszy wyraz twarzy.

WNIOSKI

Warunkami skutecznego leczenia są precyzyjna diagnoza oraz odpowiednia motywacja i współpraca z pacjentem. Zgodnie z raportem TFOS DEWS II cyklosporynę A można zastosować już w umiarkowanym stadium choroby. Z uwagi na to, że jest to lek immunomodulujący, trzeba pamiętać, że potrzebny jest czas, aby przerwać samonapędzającą się kaskadę zapalną w ZSO. Dlatego kluczowe znaczenie ma właściwa motywacja oraz zrozumienie przez pacjentów mechanizmów i procesów związanych z przebiegiem tej choroby. Cyklosporyna A to jedyny taki lek, który można stosować przez wiele lat bez ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Źródło rycin: Wszystkie ryciny pochodzą z materiałów własnych autorów.

RYCINA 3

Zdjęcia z prywatnego archiwum.



Pacjentka lat 63

Leczenie: cyklosporyna A – 6 miesięcy

Wskaźnik OSDI 35

CSF 2 plus

Test Schirmera 7 mm

Linia Marksa 1

BUT 8 s

Melbum 2

Drożność gr. dobra



ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Radosław Różycki

Klinika Okulistyczna, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej

01-755 Warszawa, ul. Krasińskiego 54/56

e-mail: rrozycki@wiml.waw.pl

ORCID

Radosław Różycki – ID – <http://orcid.org/0000-0001-7040-026X>

Małgorzata Różycka – ID – <http://orcid.org/0009-0001-3643-0948>

Piotr Nesterowicz – ID – <http://orcid.org/0009-0009-1999-6956>

Piśmiennictwo

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3): 276-83.
2. Toker E, Asfuroğlu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea.* 2010; 29: 133-40.
3. Pisella PJ, Labetoulle M, Doan S et al. Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program. *Clin Ophthalmol.* 2018; 12: 289-99.
4. Straub M, Bron A, Muselier-Mathieu A et al. Long-term outcome after topical ciclosporin in severe dry eye disease with a 10-year follow-up. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100(11): 1547-50.
5. Opala A, Wiącek D, Grabska-Liberek I. Zespół suchego oka – jak diagnozować i kiedy leczyć w gabinecie lekarza POZ. *Lekarz POZ.* 2022; 8(1): 78-81.
6. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J.* 1995; 21: 221-32.
7. Lemp MA. Management of dry eye disease. *Am J Manag Care.* 2008; 14(3 Suppl): S88-101.
8. Toyos R, Desai NR, Toyos M et al. Intense pulsed light improves signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: A randomized controlled study. *PLoS One.* 2022; 17(6): e0270268.
9. Moon SY, Chung HS, Lee JH et al. Effectiveness of cyclosporine nanoemulsion eye drops in patients with mild-to-moderate dry eyes: objective and subjective evaluation. *BMC Ophthalmol.* 2024; 24(1): 401.
10. Schultz C. Safety and Efficacy of Cyclosporine in the Treatment of Chronic Dry Eye. *Ophthalmol Eye Dis.* 2014; 6: 37-42.
11. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4: CD005161.
12. Pieczyński J, Kuklo P. Cyclosporine A in treatment of dry eye disease. *Ophthatherapy* 2018; 5(2): 85-9.
13. Wytyczne PTO, PTR, PTHiT dot. zapobiegania i leczenia ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu ZSO.
14. Levy O, Labbé A, Borderie V et al. [Topical cyclosporine in ophthalmology: Pharmacology and clinical indications]. *Ophthalmol.* 2016; 39(3): 292-307.
15. Mandal N, Yeung SN, Tadrous C et al. Thygeson's superficial punctate keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022; 260(6): 1837-41.
16. Zhang Q, Bao N, Liang K et al. Adjuvant Use of Cyclosporine A in the Treatment of Primary Pterygium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2018; 37(8): 1000-7.
17. Leonardi A, Flamion B, Baudouin C. Keratitis in Dry Eye Disease and Topical Cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 25(4): 577-86.
18. Służba Zdrowia. Ikervis. [https://www.sluzbazdrowia.com.pl/leki.php?g=1&sf=1&lek=ikervis&submit="+Szukaj%21+](https://www.sluzbazdrowia.com.pl/leki.php?g=1&sf=1&lek=ikervis&submit=)

Wkład autorów:

Wszyscy autorzy mają taki sam wkład w opracowaniu idei i konstrukcji artykułu.

Konflikt interesów:

Brak konfliktów interesów związanych z tą publikacją.

Finansowanie:

Brak.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:

All authors have equal contribution to the paper.

Conflict of interest:

There is nothing to disclose regarding this manuscript.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.