

# Propionian flutykazonu w terapii chorób dolnych dróg oddechowych

## Fluticasone propionate in the management of lower respiratory tract diseases

prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie:

Propionian flutykazonu należy do podstawowych leków przeciwzapalnych stosowanych w astmie, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i innych chorobach dróg oddechowych. Jest podawany w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami (LABA, LABA/LAMA lub SABA). Flutykazon ma najmniejszą dostępność biologiczną ze wszystkich glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo, charakteryzuje się wysoką lipofilnością i w 99% podlega efektowi pierwszego przejścia. Flutykazon poprawia czynność płuc poprzez zmniejszanie nasilenia objawów choroby, nadreaktywności oskrzeli oraz częstości i ciężkości zaostrzeń, podwyższa również jakość życia pacjentów z chorobami obturacyjnymi, a najnowsze badania wskazują na jego skuteczność w terapii nadreaktywności poinfekcyjnej.

### Abstract:

Fluticasone propionate is one of the basic anti-inflammatory drugs used in the management of asthma, chronic obstructive pulmonary disease and other respiratory diseases. Administered as monotherapy or in combination with other drugs (LABA, LABA/LAMA or SABA), fluticasone is characterized by the lowest bioavailability of all topically applied steroids, is highly lipophilic and is metabolized by 99% during the first-pass. Fluticasone improves lung function, reduces the severity of disease symptoms, bronchial hyperresponsiveness and the frequency and severity of exacerbations, as well as improves the quality of life in patients with obstructive lung diseases, and the latest studies indicate its effectiveness in the treatment of post-infectious hyperresponsiveness.

**Słowa kluczowe:** propionian flutykazonu, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, nadreaktywność poinfekcyjna

**Key words:** fluticasone propionate, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, post-infectious hyperresponsiveness

### Wstęp

Glikokortykosteroidy (GKS) to grupa leków, pochodnych naturalnie syntetyzowanych w warstwie pasmowatej kory nadnerczy hormonów steroidowych. Hormony te fizjologicznie regulują metabolizm glukozy, białek, lipidów, wpływają na rozwój komórek i mechanizmy apoptozy, a uwalniane w reakcji na stres przygotowują organizm na działanie w sytuacji zagrożenia. GKS wpływają na szereg procesów odpowiedzi immunologicznej i są naturalnym supresorem procesów zapalenia, z tych względów znajdują szeroko

zastosowanie w medycynie. W praktyce klinicznej stosowane są najczęściej steroidy zmodyfikowane chemicznie, co zwiększa siłę działania przeciwzapalnego oraz minimalizuje wpływ na gospodarkę węglowodanowo-białkową i mineralną. Przekłada się to na efekty kliniczne i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tej grupy leków. Kluczowe efekty działania GKS wynikają z interakcji naturalnych hormonów lub ich syntetycznych pochodnych stosowanych w terapii ze swoistym receptorem glikokortykosteroidowym (GR). Aktywowany kompleks GR–glikokortykosteroid

zwiększa ekspresję białek przeciwzapalnych w jądrze (transaktywacja) i tłumi ekspresję białek prozapalnych w cytozolu, zapobiegając translokacji innych czynników transkrypcyjnych z cytozolu do jądra (transrepresja). Przykładem transaktywacji, istotnym w codziennej praktyce klinicznej, jest wzrost syntezy receptora  $\beta$ -adrenergicznego (B2AR), co wiąże się z synergią działania klinicznego wGKS i leków z grupy agonistów receptora  $\beta$ . Dodatkowe znaczenie mają efekty niegenomowe, występujące w ciągu kilku minut po podaniu leku, obejmujące m.in. modyfikację przepuszczalności błon komórkowych, wpływ na kanały jonowe, interakcje z receptorami błonowymi oraz indukcję apoptozy komórek zapalnych.

### Glikokortykosteroidy wziewne

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS) to najskuteczniejsze leki przeciwzapalne stosowane w astmie, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) i innych schorzeniach dróg oddechowych. Stosowane są w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami (LABA, LABA/LAMA bądź SABA). Poprawiają czynność płuc, zmniejszają nasilenie objawów choroby, nadreaktywność oskrzeli oraz częstość i ciężkość zaostżeń, a także podwyższają jakość życia. Stosowane długotrwale w dawkach małych lub średnich i krótkotrwale w dawkach dużych wGKS są lekami bezpiecznymi. Do miejscowych działań niepożądanych wGKS należą: pleśniawki, nadkażenia grzybicze, nadkażenia bakteryjne jamy ustnej, języka, gardła, krtani, zaburzenia smaku, chrypka oraz zaburzenia fonacji (miopatia mięśni wykorzystywanych do fonacji). Podstawy zapobiegania działaniom niepożądanym terapii to: płukanie jamy ustnej i gardła, stosowanie komór inhalacyjnych dla inhalatorów ciśnieniowych oraz poprawna technika inhalacji leku.

### Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne flutykazonu

Flutykazon to syntetycznie otrzymywany fluorowany GKS stosowany w postaci propionianu lub fuoinianu. Siła działania przeciwzapalnego flutykazonu jest porównywalna z siłą triamcynolonu i fluocynolonu. Flutykazon charakteryzuje się silnym działaniem przeciwzapalnym, przeciwświądowym i immunosupresyjnym. Wynika to z silnego względnego powinowactwa flutykazonu do receptora GR (tab. 1). Stosowany jest w postaci miejscowej w maściach do leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS), donosowo – w terapii alergicznego nieżyty błony śluzowej

**Tabela 1.** Względne powinowactwo flutykazonu do receptora GR w porównaniu z kortyzolem i deksametazonem.

GKS	Względne powinowactwo do GR
kortyzol	10
cyklozonid	12
17,21-BDP	53
<b>deksametazon</b>	<b>100</b>
flunizolid	180
triamcynolon	233
budezonid	935
des-CIC	1200
17-BMP	1345
<b>flutykazon</b>	<b>1800</b>
mometazon	2200

nosa, i wziewnie – w terapii chorób dolnych dróg oddechowych. Flutykazon ma najmniejszą dostępność biologiczną ze wszystkich GKS stosowanych miejscowo (po podaniu wziewnym 12–28%, w nebulizacji 8%, donosowym 0,06–0,5%, doustnym < 1%), dzięki czemu słabo wpływa na działanie osi podwzgórze–przysadka mózgowo–nadnercza. Stężenie flutykazonu w osoczu przekraczało poziom detekcji (50 pg/ml) tylko wówczas, gdy przekraczano zalecane dawki. Flutykazon w 91–99% łączy się z białkami osocza. Wykazuje dużą lipofilność. Czas retencji w błonie śluzowej oskrzeli po inhalacji wynosi > 20 h, a  $t_{1/2}$  kompleksu GKS–receptor – > 18 h. Lek jest metabolizowany w wątrobie, podlega efektowi pierwszego przejścia w 99%. W metabolizmie bierze udział CYP3A4,  $t_{1/2}$  w fazie eliminacji po podaniu i.v. wynosi ok. 15,1 h. Lek wydalany jest przede wszystkim z kałem i w 2% z moczem. Wybrane właściwości farmakologiczne i farmakodynamiczne flutykazonu na tle innych wGKS przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Wybrane właściwości farmakologiczne i farmakodynamiczne flutykazonu na tle innych wGKS stosowanych w terapii chorób obturacyjnych.

	Propionian flutykazonu	Dipropionian beklometazonu/monopropionian beklometazonu	Budezonid	Cyklozonid/des-cyklozonid
Biodostępność w jamie ustnej	< 1%	< 1%/26%	11%	< 1%/ < 1%
Aktywacja w błonie śluzowej oskrzeli	nie	tak, częściowo	nie	tak

Powinowactwo do receptora GR	1800	53/1345	935	12/1200
Lipofilność	tak	nie	tak	tak
Stosunek frakcji związanej do frakcji wolnej	90%/10%	87%/13% (BDP)	88%/12%	99%/1%

### Propionian flutykazonu w terapii astmy oskrzelowej

Zgodnie z zaleceniami standardów diagnostyki i terapii astmy oskrzelowej GINA [1] podstawę farmakoterapii tej jednostki chorobowej stanowią wGKS. Celem leczenia astmy jest osiągnięcie dobrej kontroli choroby, definiowanej jako kontrola bieżąca obejmująca objawy choroby (dzienne i nocne), zużycie leków ratunkowych i codzienną aktywność chorego, oraz kontroli długofalowej, gdzie celem nadrzędnym jest ograniczenie liczby zaostrzeń astmy, utrzymanie optymalnych parametrów wydolności układu oddechowego przy minimalnym obciążeniu związanym z przewlekle stosowanymi lekami. Jednym z najczęściej stosowanych wGKS w terapii astmy w praktyce klinicznej w Polsce jest propionian flutykazonu. Wynika to z optymalnych właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, wysokiej skuteczności klinicznej i dobrego profilu bezpieczeństwa leku. Propionian flutykazonu stosowany jest w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami: krótko działającym  $\beta$ -agonistą (SABA, *short-acting  $\beta$ -agonist*) stosowanym jako lek ratunkowy lub długo działającym  $\beta$  agonistą (LABA, *long-acting  $\beta$ -agonist*), na każdym stopniu ciężkości astmy, w dawce niezbędnej do osiągnięcia dobrej kontroli choroby (tab. 3). Lek ten może być również wykorzystany do intensyfikacji leczenia wziewnego w okresie zaostrzenia choroby. Większość chorych cierpi na łagodne postacie astmy, a ustalenie prawidłowego rozpoznania i wdrożenie optymalnego leczenia, w tym małych lub średnich dawek wGKS, często prowadzi do ustąpienia objawów. Około 25% wszystkich pacjentów z astmą wymaga terapii na 4. i 5. stopniu leczenia według GINA, 17% ma astmę trudną do leczenia, a 3–4% astmę ciężką. Pacjenci z rozpoznaniem astmy trudnej do leczenia i astmy ciężkiej wymagają identyfikacji oraz skierowania do ośrodka referencyjnego w celu pogłębienia diagnostyki różnicowej, optymalizacji terapii, w tym wdrożenia terapii biologicznej. Oporność na GKS jest zjawiskiem rzadkim, dotyczy ok. 1–3% chorych na astmę. Może ona być związana z polimorfizmem genetycznym receptora dla

GKS (polimorfizm Bcl-1 genu dla GR), ale najczęściej spowodowana jest przewlekłą lub powtarzającą się ekspozycją na czynniki środowiskowe: palenie tytoniu, szkodliwe pyły i gazy, alergen, leki, infekcje, a także przez otyłość – czynniki te przyczyniają się do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych i nasilenia przewlekłego zapalenia. Warto podkreślić, że kluczowe badania kształtujące współczesne standardy terapii astmy, w tym zasady intensyfikacji leczenia, przeprowadzono z wykorzystaniem propionianu flutykazonu. Do trwającego 12 miesięcy badania GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*) [2] włączono 3416 pacjentów dorosłych i nastolatków chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową. Celem pracy było porównanie kombinacji salmeterolu z flutykazonem z monoterapią wGKS (flutykazon) pod względem bezpieczeństwa i skuteczności. Autorzy zadali pytanie, czy zdefiniowane w standardach GINA cele leczenia astmy są osiągalne w codziennej praktyce klinicznej. Leczenie prowadzono według zasady zwiększania dawek leków co 12 tygodni aż do osiągnięcia pełnej kontroli choroby lub najwyższej dopuszczalnej dawki leku. W kolejnym badaniu Lundbäck i wsp. [3], którzy obserwowali grupę 282 chorych na astmę łagodną lub umiarkowaną, wykazali, że w ciągu 3 lat leczenia ok. 1/4 pacjentów uzyskało dobrą kontrolę astmy przy wykorzystaniu

**Tabela 3.** Dawki równoważne klinicznie propionianu flutykazonu na tle innych wGKS stosowanych w terapii astmy oskrzelowej u młodzieży i dorosłych (na podstawie [1]).

wGKS w monoterapii lub z LABA	Dorośli i młodzież (12 lat i więcej)		
	Dawka dobową ( $\mu$ g)		
	Mała	Średnia	Duża
Dwupropionian beklometazonu (pMDI, HFA, standardowa wielkość cząstek)	200–500	> 500–1000	> 1000
Dwupropionian beklometazonu (DPI lub pMDI, superdrobno-cząstkowy, HFA)	100–200	> 200–400	> 400
Budezonid (DPI lub -MDP, standardowa wielkość cząstek, HFA)	200–400	> 400–800	> 800
Cyklezonid (pMDI, superdrobno-cząstkowy, HFA)	80–160	> 160–320	> 320
Furoinian flutykazonu (DPI)	100		200
<b>Propionian flutykazonu (DPI)</b>	<b>100–250</b>	<b>&gt; 250–500</b>	<b>&gt; 500</b>
<b>Propionian flutykazonu (pMDI, standardowa wielkość cząstek, HFA)</b>	<b>100–250</b>	<b>&gt; 250–500</b>	<b>&gt; 500</b>
Furoinian mometazonu (DPI)	w zależności od inhalatora DPI		
Furoinian mometazonu (pMDI, standardowa wielkość cząstek, HFA)	200–400		> 400

propionianu flutykazonu w monoterapii, a u pozostałych stosowano kombinację flutykazonu z salmeterolem w dawkach zależnych od stopnia kontroli choroby. Autorzy badań podkreślają wysoką skuteczność kliniczną, dostępność szerokiego zakresu dawek i optymalny profil bezpieczeństwa propionianu flutykazonu w leczeniu astmy.

### Propionian flutykazonu w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

POChP należy do najczęstszych chorób przewlekłych układu oddechowego spotykanych w naszej codziennej praktyce. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych szacuje się, że w Polsce ok. 10% populacji po 40. r.ż. choruje na POChP. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju tej jednostki chorobowej jest narażenie na szkodliwe pyły i gazy, w praktyce w Polsce jest to głównie palenie papierosów. Cele terapii POChP obejmują łagodzenie objawów, poprawę jakości życia, redukcję ryzyka wystąpienia zaostrzeń i zahamowanie tempa progresji upośledzenia wydolności układu oddechowego przy zachowaniu optymalnego profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. Podstawą profilaktyki jest oczywiście walka z nałogiem palenia tytoniu. Ponadto zalecane są szczepienia, istotne znaczenie ma rehabilitacja oddechowa, a u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością oddechową domowe leczenie tlenem. Standardy postępowania w POChP przedstawione są w zaleceniach GOLD [4]. Odmienne prezentują się zalecenia dotyczące inicjowania terapii oraz zasady modyfikacji leczenia w zależności od obrazu klinicznego choroby, gdzie dominującym aspektem klinicznym jest utrzymywanie się zaostrzeń lub objawów (duszności) pomimo stosowania terapii. Lekami pierwszego rzutu są bronchodylatory, ze szczególnym uwzględnieniem preparatów długo działających:  $\beta$ -agoniści (LABA), lub leku przeciwcholinergicznego (LAMA, *long acting muscarinic antagonist*) bądź skojarzenia tych leków w jednym inhalatorze (LAMA i LABA). Kryteria ułatwiające analizę wskazań do zastosowania wGKS (np. flutykazonu) w momencie inicjacji leczenia przedstawiono w tabeli 4. Wskazaniem do włączenia połączenia LABA + wGKS (np. propionianu flutykazonu z LABA) lub terapii trójlekowej (LABA + LAMA + wGKS) są utrzymujące się objawy, a zwłaszcza częste zaostrzenia choroby. Przy kontynuacji opieki nad pacjentami, u których wyjściowo zastosowano bronchodylatację w monoterapii, alternatywę stanowi połączenie LABA + LAMA lub LABA + wGKS. U chorych, u których wyjściowo zastosowano już podwójną bron-

chodylatację (LABA + LAMA), kolejnym krokiem może być terapia potrójna (LABA + LAMA + wGKS), czyli np. dodanie flutykazonu do dotychczasowej terapii. Połączenia wGKS (np. flutykazonu) z bronchodylatorem mogą być leczeniem pierwszego wyboru u chorych na POChP z astmą w wywiadzie. Bez wątpienia większą skuteczność wGKS widzimy u pacjentów z większą liczbą zaostrzeń i ich cięższym przebiegiem. Dodatkowo, kluczowym biomarkerem jest stężenie eozynofiliów we krwi obwodowej. W przypadku prób deeskalacji leczenia silne zalecenie kontynuacji wGKS dotyczy wszystkich pacjentów ze stężeniem eozynofiliów we krwi  $\geq 300$  komórek/ $\mu$ l. W podgrupie chorych, gdzie występują częste ( $\geq 2$ ) i ciężkie (potrzeba hospitalizacji) zaostrzenia, możliwość odstawienia wGKS jest dyskusyjna. W badaniu IMPACT [5] schematy terapii uwzględniające flutykazon były skuteczniejsze niż podwójna bronchodylatacja (bez wGKS) w redukowaniu ryzyka umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń przy progu odcięcia 310 eozynofiliów/ $\mu$ l. Podobny wpływ obserwowano także na parametry spirometryczne, duszność i jakość życia. Byli palacze tytoniu odnosili dodatkową korzyść z zastosowania wGKS w porównaniu z osobami w dalszym ciągu palącymi. Wouters i wsp. [6] ocenili konsekwencje próby odstawienia dotychczas stosowanego flutykazonu w grupie prawie 300 pacjentów z rozpoznaniem POChP. Odstawienie flutykazonu skutkowało stopniowym i systematycznym pogarszaniem parametrów spirometrycznych (spadek FEV<sub>1</sub> -4,4% w grupie stosującej salmeterol w monoterapii vs -0,1% w grupie leczonej kombinacją salmeterol + flutykazon). Wzrosło również nasilenie duszności, przebudzeń nocnych i łagodnych zaostrzeń choroby. Najnowsze standardy GOLD [4] podkreślają, że głównym celem terapii POChP powinno być zmniejszenie śmiertelności. Co ciekawe, wyniki dotychczas opublikowanych analiz jasno wskazują, że spadek śmiertelności z jakiegokolwiek powodu, w tym z powodu współistniejących

**Tabela 4.** Czynniki, które powinny być uwzględnione przy inicjowaniu terapii z zastosowaniem wGKS u pacjentów z rozpoznaniem POChP (na podstawie [4]).

ZDECYDOWANIE ZA wGKS	ROZWAŻ ZASTOSOWANIE wGKS	PRZECIWKO STOSOWANIU wGKS
<ul style="list-style-type: none"> <li>· wywiad hospitalizacji z powodu zaostrzeń*</li> <li>· <math>\geq 2</math> umiarkowane zaostrzenia na rok</li> <li>· liczba eozynofiliów <math>\geq 300/\mu</math>l</li> <li>· wywiad lub współistnienie astmy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 1 umiarkowane zaostrzenie na rok*</li> <li>· liczba eozynofiliów 100–300/<math>\mu</math>l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· nawracające epizody zapaleń płuc</li> <li>· liczba eozynofiliów <math>&lt; 100/\mu</math>l</li> <li>· wywiad zakażenia <i>Mycobacterium</i></li> </ul>

\* Pomimo stosowania terapii bronchodylatoryjnej (LABA, LAMA, LABA/LAMA).



chorób układu krążenia, obserwuje się u pacjentów z POChP wyłącznie w przypadku zastosowania wGKS w schemacie zalecanej terapii.

### Propionian flutykazonu w terapii nadreaktywności poinfekcyjnej

Cechą charakterystyczną szeregu infekcji wirusowych i bakteryjnych dróg oddechowych jest nadreaktywność oskrzeli utrzymująca się niekiedy wiele tygodni po przechorowaniu. Nadreaktywność objawia się występowaniem suchego, męczącego kaszlu, duszności, braku powietrza, szczególnie po narażeniu na zimne powietrze, ostre zapachy, dym papierosowy czy zanieczyszczenie powietrza (smog). W ostatnich latach w szeregu publikacji badano skuteczność zastosowania wGKS, w tym propionianu flutykazonu, w różnych stadiach infekcji dróg oddechowych. Wykazano, że flutykazon hamuje nadprodukcję wydzieliny w zakażeniu rynowirusem oraz zmniejsza przepuszczalność nabłonka w infekcjach indukowanych przez SARS-CoV-2. W metaanalizie badań klinicznych [7] dotyczących przewlekającego się kaszlu propionian flutykazonu charakteryzował się najwyższą skutecznością w redukowaniu dokuczliwych objawów spośród innych badanych interwencji (np. lek antyleukotrienny, salbutamol, ipratropium, kodeina). Ponsioen i wsp. [8] oceniali wpływ propionianu flutykazonu na kaszel i cechy nadreaktywności oskrzeli u 135 dorosłych bez przewlekłych chorób układu oddechowego, u których kaszel poinfekcyjny utrzymywał się ponad 2 tygodnie. Flutykazon podawany w dawce 2 razy 500 µg na dobę przez 2 tygodnie w statystycznie istotny sposób redukował nasilenie kaszlu w porównaniu z placebo. Skuteczność flutykazonu była wyraźna szczególnie u osób niepalących. Przedstawione powyżej wyniki badań otwierają drogę do zastosowania propionianu flutykazonu w okresie okołoinfekcyjnym, szczególnie u pacjentów z długo utrzymującym się po infekcji kaszlem i cechami nadreaktywności dróg oddechowych.

### Piśmiennictwo

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA – Revised 2023.*
2. *Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 836-44.*
3. *Lundbäck B, Ronmark E, Lindberg A et al. Asthma control over 3 years in a real-life study. Resp Med. 2009; 103: 348-55.*
4. *GOLD 2023 guidelines.*
5. *Pascoe S, Barnes N, Brusselle G et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. Lancet Respir Med. 2019; 7(9): 745-56. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30190-0](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30190-0).*
6. *Wouters EFM, Postma DS, Fokkens B et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. Thorax. 2005; 60(6): 480-7.*
7. *Speich B, Thomer A, Aghlmandi S et al. Treatments for subacute cough in primary care: systematic review and meta-analyses of randomised clinical trials. Br J Gen Pract. 2018; 68(675): e694-e702.*
8. *Ponsioen BP, Hop WCJ, Vermue NA et al. Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2005; 25(1): 147-52.*

ORCID

M. Kupczyk – ID – <http://orcid.org/0000-0003-0800-7867>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

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

Copyright: © Medical Education sp. z o.o.

*Adres do korespondencji*

**prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii,

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

90-153 Łódź, ul. dr. S. Kopcińskiego 22

e-mail: [maciej.kupczyk@umed.lodz.pl](mailto:maciej.kupczyk@umed.lodz.pl)