

# 1. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rozprawa doktorska oparta jest o cykl trzech monotematycznych artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed i uwzględnionych na liście Journal Citation Reports oraz znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN). Artykuły wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały zaakceptowane do publikacji w międzynarodowych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu (Impact Factor – IF) 15,143 oraz punktacji MEiN 380 punktów.

Pierwszą pracą spośród cyklu jest przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący zastosowania difelikefaliny w leczeniu świądu u pacjentów dializowanych. Stanowi ona podsumowanie aktualnej wiedzy na temat klinicznej efektywności oraz bezpieczeństwa stosowania nowego agonisty receptora kappa-opioidowego – difelikefaliny w leczeniu świądu mocznicowego. Przeglądu dokonano zgodnie z wytycznymi protokołu PRISMA w maju 2022r.

Następnie, w badaniach będących podstawą drugiej i trzeciej publikacji cyklu oceniono stężenia neurotrofin oraz endogennych opioidów w surowicy pacjentów dializowanych. Badania prowadzono w latach 2020-2023. Do badań włączono grupę liczącą 126 pacjentów przewlekle hemodializowanych, z których prawie połowa (62 pacjentów) cierpiała na świąd skóry. Od wszystkich pacjentów zostały zebrane dane demograficzne oraz kliniczne, a następnie została pobrana próbka krwi. Stężenia neuroprzekazników – neurotrofin (NT4 i BDNF) oraz endogennych opioidów (met-enkefaliny, leu-enkefaliny, dynorfiny A oraz beta-endorfiny) oceniono metodą ELISA z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych kitów. Nasilenie świądu (największe nasilenie świądu w ciągu ostatnich trzech dni) oceniano z użyciem skali numerycznej (ang. Numerical Rating Scale, NRS). Ponadto, pacjenci byli również proszeni o wypełnienie kwestionariusza UP-Dial, który ocenia nasilenie świądu i jego wpływu na jakość życia pacjentów dializowanych oraz ItchyQoL, stworzonego do oceny jakości życia u pacjentów ze świądem. Następnie, przeanalizowano różnicę stężeń neuroprzekazników między poszczególnymi grupami oraz zbadano korelację stężenia badanych substancji z nasileniem świądu i jakością życia pacjentów.

W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów dializowanych wykazano, że pacjenci ze świądem mają istotnie wyższe stężenie NT-4 ( $p=0.003$ ) w porównaniu do grupy bez świądu. Nie odnotowano znaczącej różnicy w poziomie BDNF w surowicy między badanymi grupami pacjentów.

W kolejnym etapie pracy badawczej wykazano istotnie niższe stężenie beta-endorfiny w grupie pacjentów dializowanych w porównaniu z pacjentami bez świądu oraz grupą kontrolną ( $p < 0.001$ ). Ponadto, zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy stężeniem dynorfiny A w grupie pacjentów dializowanych ze świądem i bez świądu w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p < 0.001$ ). Stosunek stężeń beta-endorfiny do dynorfiny A był istotnie niższy w grupie pacjentów ze świądem w porównaniu z pacjentami bez świądu i grupą kontrolną ( $p = 0.005$ ). Zaobserwowano też wyższe stężenie met-enkefaliny w grupie chorych ze świądem w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0.009$ ).

Średnie maksymalne nasilenie świądu zgłaszane przed pacjentów wynosiło  $4.9 \pm 2.2$  punktów w skali NRS. Świąd w stopniu co najmniej umiarkowanym występował u 46 (74.2%) pacjentów. Jakość życia pacjentów ze świądem została oceniona na  $14.2 \pm 9.8$  punktów według kwestionariusza UP-Dial oraz  $36.7 \pm 13.7$  według kwestionariusza ItchyQoL. Stężenia badanych opioidów oraz neurotrofin nie korelowały z nasileniem świądu ani jakością życia pacjentów.

Analizowane w przeglądzie systematycznym badania kliniczne wykazały, że difelikefalina stosowana w dawce  $0.5 \mu\text{g/kg}$  przez 8-12 tygodni skutecznie zmniejsza świąd u pacjentów dializowanych z redukcją średnio o 3.65 – 3.8 punktów w skali NRS. Zmniejszenie nasilenia świądu o minimum 3 punkty w skali NRS uzyskano u 49.1 - 64% pacjentów, a o 4 punkty u 40.5 – 51% badanych. Odnotowano również poprawę jakości życia ocenianej na podstawie m.in. skali Skindex oraz 5-D itch scale. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane były łagodne i obejmowały nudności, wymioty, zawroty głowy i biegunkę.

Podsumowując, wyniki prac zawartych w rozprawie doktorskiej potwierdzają możliwą rolę neuroprzebieżników w patogenezie przewlekłego świądu u pacjentów dializowanych. Ponadto, wskazują potencjalny kierunek dalszych badań mających na celu poszukiwania nowych substancji, które hamując lub modulując impulsy nerwowe prowadzące do występowania świądu, mogłyby stać się nową, efektywną metodą terapeutyczną leczenia przewlekłego świądu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, co przełoży się na poprawę jakości ich życia.

## 2. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

The doctoral dissertation is based on a series of three monothematic articles published in international scientific journals indexed in the PubMed database and included in the Journal Citation Reports list, as well as in the list of scientific journals of the Ministry of Education and Science (MEiN). The articles included in the doctoral dissertation have been accepted for publication in international journals with a total Impact Factor (IF) of 15.143 and a MEiN score of 380 points.

The first work in the series is a systematic review of the literature on the use of difelikefalin in the treatment of pruritus in dialysis patients. It is a summary of the current knowledge on the clinical effectiveness and safety of the use of a novel kappa-opioid receptor agonist - difelikefalin in the treatment of uremic pruritus. The review was carried out in accordance with the PRISMA protocol guidelines in May 2022.

In the studies being the basis for the second and third publications of the series, the concentrations of neurotrophins and endogenous opioids in the serum of dialysis patients were assessed. The research was conducted in 2020-2023. A group of 126 patients on chronic hemodialysis was included in the study, almost half of whom (62 patients) suffered from pruritus. Demographic and clinical data, as well as a blood sample were collected from all patients. Concentrations of neurotransmitters – neurotrophins (NT4 and BDNF) and endogenous opioids (met-enkephalin, leu-enkephalin, dynorphin A and beta-endorphin) were assessed by ELISA using commercially available kits. The severity of pruritus (the worst severity of pruritus in the last three days) was assessed using a Numerical Rating Scale (NRS). In addition, patients were also asked to complete the UP-Dial questionnaire, which assesses the severity of itching and its impact on the quality of life of dialysis patients, and the ItchyQoL, designed to assess the quality of life in patients with pruritus. Then, the difference in the concentration of neurotransmitters between the groups was analyzed and the correlation of the concentration of the tested substances with the severity of itching and the quality of life of patients was examined.

In studies conducted among dialysis patients, it was shown that patients with pruritus have significantly higher NT-4 concentrations ( $p=0.003$ ) compared to the group without pruritus. There was no significant difference in serum BDNF levels between the study groups.

In the next stage of the research, a significantly lower concentration of beta-endorphin was found in the group of dialysis patients compared to patients without pruritus and the control

group ( $p < 0.001$ ). In addition, a statistically significant difference was observed between the concentration of dynorphin A in the group of dialysis patients with and without pruritus compared to the control group ( $p < 0.001$ ). The beta-endorphin to dynorphin A ratio was significantly lower in the pruritic group than in the non-pruritic group and the control group ( $p = 0.005$ ). A higher concentration of met-enkephalin was also observed in the group of patients with pruritus compared to the control group ( $p = 0.009$ ).

The mean maximum severity of pruritus reported by the patients was  $4.9 \pm 2.2$  points in the NRS score. Pruritus was at least moderate in 46 (74.2%) patients. The quality of life of patients with pruritus was assessed at  $14.2 \pm 9.8$  points according to the UP-Dial questionnaire and  $36.7 \pm 13.7$  according to the ItchyQoL questionnaire. The concentrations of the studied opioids and neurotrophins did not correlate with the severity of pruritus or the patients' quality of life.

Clinical trials analyzed in a systematic review showed that difelikefalin used at a dose of  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  for 8-12 weeks was effective in reducing pruritus in dialysis patients with an average reduction of 3.65 - 3.8 points in the NRS score. Reduction in the severity of pruritus by at least 3 points was obtained in 49.1 - 64% of patients, and by 4 points in 40.5 - 51% of the subjects. There was also an improvement in the quality of life assessed using e.g. Skindex scale and 5-D itch scale. The most commonly reported adverse reactions were mild and included nausea, vomiting, dizziness and diarrhoea.

In conclusion, the results of the work included in the doctoral dissertation confirm the possible role of neurotransmitters in the pathogenesis of chronic pruritus in dialysis patients. In addition, they indicate the possible direction of further research aimed at searching for new substances that, by inhibiting or modulating nerve impulses leading to the occurrence of pruritus, could become a new, effective therapeutic method in the treatment of chronic pruritus in patients with end-stage renal disease, which will lead to an improvement in their quality of life.