

Owca jako model doświadczalny przewlekłej niewydolności krążenia

The experimental model of the congestive heart failure

Michał O. Zembala¹, Paweł Kwiatkowski²

¹Department of Cardiothoracic Surgery, Montefiore Medical Center, New York, NY, USA

²Department of Cardiothoracic Surgery, Ohio State University, Columbus, OH, USA

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (2): 206–211



Streszczenie

Chociaż nowoczesne metody leczenia zawału serca spowodowały istotne zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, to na skutek postępu choroby i jej powikłań nastąpił gwałtowny wzrost liczby cierpiących z powodu niewydolności krążenia (CHF). Jedynie w USA CHF rozpoznano u ponad 5 mln osób. Mimo bardzo dużego postępu w terapii farmakologicznej i chirurgicznej, złotym standardem leczenia zaawansowanej postaci choroby pozostaje transplantacja serca. Mechaniczne urządzenia, mające wspomóc lub zastąpić uszkodzone serce, nie są dostatecznie rozpowszechnione, a ich stosowanie łączy się z wieloma ograniczeniami.

Nowoczesne metody leczenia i wspomagania pracy uszkodzonego serca wymagają testów przedklinicznych na dużych zwierzętach. Nasze laboratoria, bazując na wcześniejszych doświadczeniach własnych i innych badaczy, opracowały zwierzęcy model doświadczalny przewlekłej niewydolności krążenia. Mikroembolizacja gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej serca owcy powoduje przewlekłe niedokrwienie ściany tylnobocznej, skutkując zaburzeniami kurczliwości, rozstrzenią lewej komory i przebudową mięśnia sercowego, typową dla klinicznego obrazu CHF. Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie modelu, jego zalet i wad, wraz z możliwościami jego zastosowania.

Słowa kluczowe: niewydolność krążenia, model doświadczalny.

Abstract

Congestive heart failure (CHF) currently affects over 5 million people in the United States with heart transplantation as the only clinically effective therapy. Organ shortage and transplant program restrictions on organ recipient age translate into increased mortality secondary to progressive CHF. A recent alternative to complete organ transplantation has been the concept of cellular transplantation. Our laboratory has an established ovine model of chronic ischemic CHF produced by serial coronary artery microembolizations. This particular ovine model closely resembles human CHF for two important reasons: first, the similarities between sheep and human coronary anatomy; and secondly because of similarities in the microembolization process itself with the actual progression of ischemic heart disease in people. This model produces stable heart failure that we have documented beyond one year (see Tab. I and Fig. 3.).

Using accepted coronary angiographic techniques, selective left circumflex coronary artery (LCx) microembolizations are performed with 0.5cc of 90-micron polystyrene beads. Sheep undergo weekly echocardiograms to assess ejection fraction LVEF, LVEDA and LVESA. LCx embolizations are repeated until LVEF <35% is achieved for two consecutive weeks. This model of heart failure mimics human ischemic dilated CHF by producing a reduction in cardiac contractile function resulting over time in a dilated and remodeled ventricle. The distinct transition will allow for intervention after ischemic insult at two critical points: either before or after ventricular dilatation occurs. Technologies exist and are routinely used in our laboratory for the acute and chronic analysis of cardiac function.

Key words: congestive heart failure, experimental model.

Niewydolność krążenia – globalny problem

Choroby układu krążenia pozostają jedną z najpoważniejszych chorób współczesnej cywilizacji. Jedynie w USA w 2003 r. liczba osób, u których rozpoznano chorobę ukła-

du sercowo-naczyniowego, przekroczyła 70 mln. Według najnowszych statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), 16,7 mln osób umiera z powodu choroby układu krążenia każdego roku, co stanowi ok. 35% wszystkich zgo-

Adres do korespondencji: Michał O. Zembala, MD, Department of Cardiothoracic Surgery, Montefiore Medical Center, New York, Albert Einstein College of Medicine, tel. 001718 920 40 16, e-mail: m.zembala.jr@sccs.pl

nów – choroby serca i naczyń pozostają na pierwszym miejscu jako przyczyna zgonu, przed nowotworami i urazami. WHO prognozuje, że śmiertelność z powodu chorób serca wzrośnie do ponad 20 mln w roku 2020 i przekroczy 25 mln w roku 2030. *American Heart Association* w raporcie z 2003 r. informuje, że tylko w Stanach Zjednoczonych liczba zgonów z powodu chorób serca wyniosła 910 614, co stanowiło 37,3% wszystkich zgonów w populacji generalnej. 52,6% to zgony z powodu choroby niedokrwiennej serca i jej powikłań, z czego prawie 70% tych zgonów to zgony nagłe, w izbach przyjęć lub domu chorego [1].

Chociaż nowoczesne metody leczenia zawału serca w Stanach Zjednoczonych spowodowały zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych z 586,8/100 tys. osób w roku 1950 do 247,8/100 tys. w roku 2001 (redukcja o 58%; 30,2% w ciągu 10 lat – 1993–2003) [2], to na skutek postępu choroby i jej powikłań nastąpił gwałtowny wzrost liczby cierpiących z powodu niewydolności krążenia [3]. Dane *American Heart Association* wskazują, że każdego roku pojawia się 550 tys. nowych zachorowań na przewlekłą niewydolność serca (CHF – *Congestive Heart Failure*), której podłożem jest najczęściej choroba niedokrwienne [1]. Sytuacja w Europie jest podobna: dane *European Society of Cardiology* (ESC) wskazują na ponad 10 mln osób cierpiących z powodu symptomatycznej przewlekłej niewydolności krążenia [4]. Średnia wieku wynosi 75 lat i stale wzrasta, a śmiertelność w tej grupie chorych jest wciąż bardzo wysoka.

Prognozuje się, że 50% pacjentów z dziś zdiagnozowaną niewydolnością serca umrze w najbliższych 4 latach. W przypadku zaawansowanej niewydolności serca prognozy są jeszcze gorsze – ponad 50% nie przeżyje nawet roku [5]. Pomimo bardzo dużego postępu w leczeniu farmakologicznym CHF – wprowadzenie inhibitorów konwertazy angiotensyny, inhibitorów receptorów beta-adrenergicznych, statyn, a także postępu w kardiologii inwazyjnej i kardiologii (kardiodefibrilatory, chirurgiczny remodeling lewej komory – SVR, systemy wspomaganie lewej komory – LVAD), złotym standardem leczenia zaawansowanej CHF pozostaje transplantacja serca. Urządzenia mechaniczne mające wspomóc lub zastąpić uszkodzone serce nie są dostatecznie rozpowszechnione, a ich stosowanie łączy się z wieloma ograniczeniami.

Doświadczalny model niewydolności serca daje możliwość nie tylko badania przebiegu CHF, ale przede wszystkim zastosowania nowych metod leczenia zarówno farmakologicznego, jak i chirurgicznego.

Modele doświadczalne CHF

Postęp w zapobieganiu i leczeniu CHF dokonał się w dużej mierze dzięki pracom doświadczalnym przeprowadzonym na małych zwierzętach laboratoryjnych [6, 7]. Decydującym, przedklinicznym badaniem powinno być jednak potwierdzenie wcześniejszych wyników w modelu jak najbardziej zbliżonym do prawdziwej sytuacji klinicznej. Duże zwierzęta laboratoryjne, choć trudniejsze w hodowli, droższe i mniej dostępne, oferują warunki fizjologiczne i anatomiczne zbliżone do ludzkich.

Przez lata opracowano wiele doświadczalnych modeli niewydolności serca u wielu gatunków zwierząt laboratoryjnych. Wśród dużych zwierząt laboratoryjnych aż do późnych lat 80. główną rolę odgrywały psy. Badania niedokrwienia mięśnia sercowego poprzez selektywną embolizację [8] lub podwiązanie naczyń wieńcowych pozwoliły na opracowanie wielu skutecznych metod leczenia [9]. Jednak ze względu na skomplikowaną anatomię naczyń wieńcowych (bardzo duża liczba naczyń obocznych) i tym samym trudności w utrzymaniu niskiej frakcji wyrzutowej serca, a także protesty środowisk ekologicznych, model ten jest obecnie rzadko wykorzystywany.

Świnia, której serce morfologicznie najbardziej zbliżone jest do ludzkiego, stała się wraz z owcą najczęściej stosowanym modelem niewydolności serca. Świńskie serce, w przeciwieństwie do serca psa, ma bardzo niewiele naczyń kolateralnych [10], tym samym jest bardziej podatne na niedokrwienie spowodowane podwiązaniem lub embolizacją naczyń wieńcowych. Jednocześnie wymiary mięśnia sercowego pozwalają sprawdzić skuteczność i bezpieczeństwo nowych materiałów czy urządzeń, takich jak pompy do wspomaganie lewej komory (LVAD) lub mechaniczne i biologiczne zastawki serca.

Odtworzenie ciągu zdarzeń prowadzących do pełnoobjawowej choroby to najważniejszy element każdego modelu doświadczalnego. Przewlekła niewydolność serca wiąże się ze znacznym upośledzeniem geometrii, struktury i funkcji serca. Upośledzenie kurczliwości i niemożność zapewnienia odpowiedniej perfuzji tkankowej wywołuje wiele mechanizmów kompensacyjnych, mających na celu utrzymanie objętości wyrzutowej odpowiadającej zapotrzebowaniom organizmu. Aktywacja układów adrenergicznego i układu renina-angiotensyna-aldosteron przyczynia się w początkowym okresie choroby do złagodzenia bądź nawet ustąpienia jej objawów [11]. Ich długotrwała mobilizacja przyczynia się jednak do zwiększenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy, upośledzenia jego kurczliwości, dalszej rozstrzeni LV oraz ostatecznie do pogłębienia się niewydolności krążenia [12].

Dominującą postacią niewydolności krążenia jest niewydolność skurczowa. Jej przyczyną jest najczęściej zaawansowana choroba naczyń wieńcowych. Zarówno epizody ostrego niedokrwienia wynikające z okluzji naczyń wieńcowych, jak i przewlekłe niedokrwienie, wynikające z upośledzonej perfuzji mięśnia sercowego, prowadzą do utraty lub hibernacji komórek mięśnia sercowego, co przekłada się na upośledzenie funkcji wyrzutowej serca.

Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie modelu doświadczalnego niewydolności serca o etiologii niedokrwiennej u owcy. Przedstawiony zostanie zarówno sposób wywołania niedokrwienia mięśnia sercowego, jak i możliwości terapeutyczne, jakie ten model stwarza.

Przebieg doświadczenia

Doświadczalnie niedokrwienie mięśnia sercowego u owcy można wywołać, podwiązując tętnicę wieńcową [13, 14], embolizując ją [15] lub zamykając tymczasowo lub stale metodą przezskórną [16]. Chirurgiczne podwiązanie tętnicy wieńco-

wej wiąże się z koniecznością sterno- lub torakotomii, dlatego ze względu na małą inwazyjność preferowane są metody wewnątrznaczyniowe. W naszych laboratoriach stosujemy technikę mikroembolizacji gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej, podając dowieńcowo silikonowe kuleczki (*microbeads*; Polysciences Inc. Warrington, PA) o średnicy 90 µm. Zamykają one światło naczyń włosowatych i wywołują objawy ostrego niedokrwienia ściany tylnobocznej z uniesieniem odcinka ST i w odprowadzeniach II, III, aVF.

Premedykacja i znieczulenie

Wykorzystywane w naszych laboratoriach zwierzęta to owce rasy Downey, obojga płci, w wieku od 2 do 4 lat i wadze 70–110 kg. Owca otrzymuje premedykację kombinacją tilaminy i lorazepamu (telazol 2–4 mg/kg; IM) na 30 min przed zabiegiem. Dostęp żylny uzyskuje się, cewnikując żyłą brzozną ucha lub częściej żyłą podkolanową. Podana zostaje pierwsza dawka antybiotyku (cefazolin 20 mg/kg). Do indukcji znieczulenia stosowany jest edomidat (0,25–0,75 mg/kg) oraz fentanyl (50 µg/ml, 8–10 ml). Znieczulone zwierzę zostaje zaintubowane i wentylowane (isofluran 0,5–2% + 100% tlenu, Vt: 500–600 ml, 15 oddechów/min). Następnie wprowadza się do żołądka sondę w celu ewakuacji treści żołądkowej. Odstawienie paszy nawet na 24 godz. przed zabiegiem, ze względu na złożoną anatomię i fizjologię układu pokarmowego owcy, nigdy nie gwarantuje pustego żołądka. Owcę umieszcza się na stole operacyjnym w pozycji bocznej (prawy bok). Elektrody EKG przyłączane są do goleni zwierzęcia (odprowadzenia kończynowe) oraz na wysokości V przestrzeni międzyżebrowej przymostkowo oraz w IV przestrzeni międzyżebrowej w linii pachowej (V2, V5).

Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne umożliwia ocenę i zapis segmentowej i globalnej kurczliwości, wymiarów jam i ścian serca oraz stan i funkcjonowanie zastawek. Pomiaru LVEF dokonuje się z projekcji przymostkowej (IV lub V przestrzeń międzyżebrowa lewa). Wymiary ścian mięśnia sercowego, oraz lewej komory (LVESD, LVEDD) ocenia się na wysokości mięśni brodawkowatych w projekcji M. Stosowana głowica jest standardową głowicą do echokardiografii (5 MHz). Badanie echokardiograficzne przezklatkowe jest trudne ze względu na bardzo ciasne przestrzenie międzyżebrowe oraz szeroki mostek. Bardzo pomocna jest głowica przezprzełykowa. Jej wprowadzenie do przewodu pokarmowego nie nastręcza trudności, a uzyskany obraz jest zdecydowanie lepszy i pozwala na rzetelną i prawdziwą ocenę zarówno kurczliwości miokardium, jak i wszelkich dysfunkcji zastawkowych.

Cewnikowanie serca

Skóra przedniego (1/3 dogłowa) odcinka szyi po stronie lewej jest golona, aseptycznie przygotowana do zabiegu, obłożona sterylnymi chustami, a następnie znieczulana podskórnym podaniem lidokainy (2%; 2–5 ml) i bupiwakainy (0,5%, 2–5 ml). Skórę nacina się prostopadle do przebiegu naczyń szyjnych, na długości 5–7 cm.

Po chirurgicznym wypreparowaniu mobilizuje się żyłę szyjną zewnętrzną, po czym wprowadza do niej cewnik Swan-Ganza i dokonuje pomiarów ciśnień oraz metodą termodylucji wyznacza wartość rzutu i indeksu sercowego. Przed cewnikowaniem tętnicy szyjnej wspólnej lewej (*Left Common Carotid Artery*, LCCA) zostaje podana dożylnie heparyna (2000 IU). Cewnikowanie LCCA jest trudniejsze, ponieważ tętnica przebiega głęboko między mięśniami. Po chirurgicznym wypreparowaniu nakłuwają tętnicę i umieszcza w niej koszulkę naczyniową 6F. Następnie wprowadza się cewnik do wentrykulografii (*pig tail*). Po wykonaniu wentrykulografii i pomiarów ciśnień przystępujemy do cewnikowania naczyń wieńcowych. Na ryc. 1 przedstawiono układ lewej tętnicy wieńcowej. U owiec w 40% przypadków gałąź okalająca lewą tętnicę wieńcową (*Left Circumflex Artery*, LCx) odchodzi bezpośrednio od aorty, mając wspólne ostium z LAD (bardzo krótki, w zasadzie nieistniejący pień lewej tętnicy wieńcowej). Zastosowanie specjalistycznych cewników angiograficznych zależy jedynie od preferencji ośrodka – w *Ohio State University* (P.K.) opowiadamy się za zastosowaniem zwykłego, pediatrycznego cewnika Swan-Ganza (bez balonu) 6F. Jednak w *Montefiore Medical Center* (M.Z.) jesteśmy zdania, że wyprofilowane cewniki (Amplatz Right, AR-2, 6F) pozwalają na szybsze i bezpieczniejsze wykonanie zabiegu. Do cewnikowanej LCx podaje się zwykle od 0,75 do 2 ml roztworu mikrokuleczek w kontraście Omnipaque. Ryc. 2 przedstawia moment selektywnej embolizacji LCx.

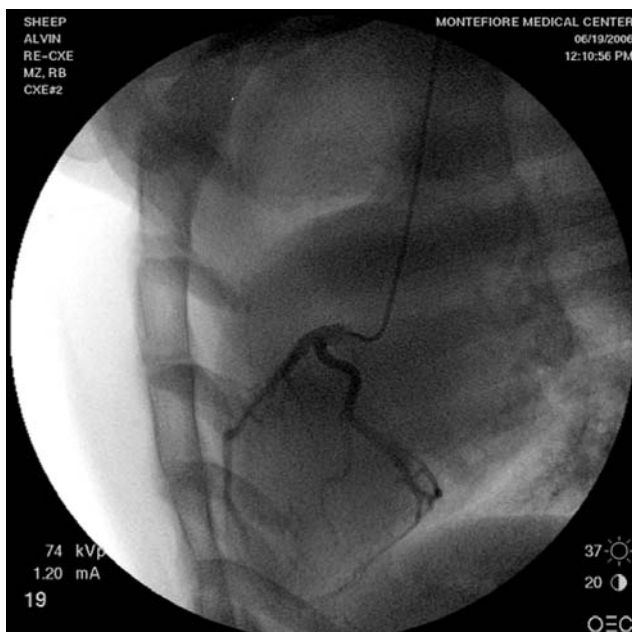
Zaburzenia rytmu

Ze względu na zaburzenia rytmu towarzyszące niedokrwieniu (pobudzenia dodatkowe komorowe i nadkomorowe, z migotaniem komór włącznie), które w naszym doświadczeniu pojawiają się dość często (10% przypadków przy pierwszej embolizacji i 40% przypadków przy powtórnej embolizacji), na 30 min przed rozpoczęciem embolizacji podaje się 150 mg amiodaronu (150 mg/20 ml). Pozwala to zdecydowanie zredukować liczbę pobudzeń dodatkowych i zmniejszyć liczbę niepowodzeń spowodowanych migotaniem komór. Doświadczenie innych ośrodków jest podobne, stosowana jest przede wszystkim lignokaina (100 mg) [17] lub atenolol (1–2 mg) [18]. Suplementacja magnezu i potasu bezpośrednio przed zabiegiem (1 g/L siarczanu magnezu oraz 40 mmol/L chlorku potasu w 500 ml 0,9% NaCl) wyrównuje niedobory spowodowane odstawieniem paszy i wody przed zabiegiem, i przyczynia się do dalszej redukcji groźnych zaburzeń rytmu.

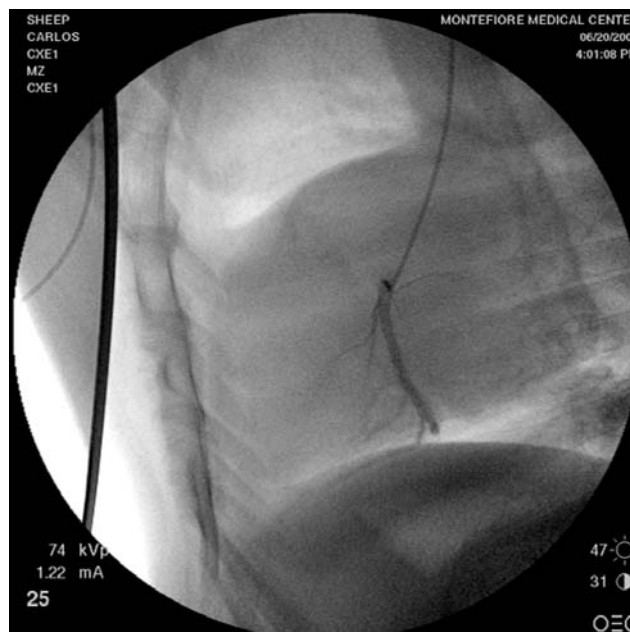
Bezpośrednio przed usunięciem cewników podawana jest druga dawka antybiotyku (cefazolin 20 mg/kg) oraz ketoprofen (2 mg/kg, IM). Nacięta tętnica szyjna wymaga chirurgicznego zaopatrzenia, po czym rana jest zamknięta warstwowo (2-0 Vicryl – podskórnice i 4-0 Vicryl – skóra).

Okres pooperacyjny

Kolejną dawkę leku przeciwbólowego (ketoprofen 2 mg/kg; IM) owca otrzymuje 24 godz. po rozpoczęciu zabiegu. Dalsze leczenie przeciwbólowe zwykle nie jest konieczne



Ryc. 1. Lewa tętnica wieńcowa – dobrze widoczny pień (LM), oraz gałąź przednia zstępująca (LAD) oraz gałąź okalająca (Cx)



Ryc. 2. Moment selektywnej embolizacji gałęzi okalającej (Cx) – podano 1 ml kuleczek w 5 ml kontrastu

– zwierzęta szybko odzyskują siły i apetyt, nie wykazując cech dyskomfortu. Założony opatrunek zmieniany jest co drugi dzień, a zwierzę poddane jest obserwacji. W 5.–7. dniu po zabiegu wykonujemy kontrolne badanie echokardiograficzne, zwykle u przytomnego zwierzęcia. Spadek LVEF po pierwszej embolizacji jest zauważalny – z wyjściowego LVEF=65% do ok. 45%. Celem jest utrzymanie frakcji wyrzutowej lewej komory na poziomie równym lub niższym niż 35% co najmniej przez 2 kolejne tyg. Niewielki spadek sprawności wyrzutowej serca lub też wielokrotnie obserwowany nawrót LVEF do wartości wyższych od obserwowanych bezpośrednio w pierwszych dniach po zabiegu jest najprawdopodobniej związany z możliwościami rekompensacyjnymi tej części mięśnia sercowego, która nie podlegała mikroembolizacji (zwykle obszar dystrybucji LAD).

Ponowna embolizacja LCx

Konieczność reembolizacji występuje w 100% przypadków. Zabieg przeprowadzamy zwykle 2 tyg. po wcześniejszej embolizacji, w podobny sposób. Jednak z uwagi na wcześniejsze uszkodzenie mięśnia sercowego operacja jest trudniejsza i obarczona większym ryzykiem niepowodzenia. Należy pamiętać, że przy wcześniejszej embolizacji LCx krótka, incydentalna okluzja LAD cewnikiem może prowadzić do ostrego niedokrwienia ściany przedniej lewej komory, co w wielu przypadkach skutkuje prawie natychmiastowym migotaniem komór.

Postępowanie w przypadku VT nie odbiega od postępowania przyjętego jako standardowe u ludzi. Jednak z naszego doświadczenia wynika, że szanse powodzenia reanimacji są bardzo znikome, pomimo wielokrotnych defibrylacji i stosowania dużych dawek leków inotropowych, szczegól-

nie przy wcześniej uszkodzonym sercu i niskiej frakcji wyrzutowej.

Powtórna embolizacja LCx powoduje zwykle spadek LVEF do wartości 35% i niższych. Należy pamiętać, że przy zwiększonym wydzielaniu amin i aktywności układu RAA, wartość LVEF może z czasem ulec zmianie, stąd konieczność cotygodniowego badania echokardiograficznego. Utrzymanie frakcji wyrzutowej poniżej 35% przez 2–3 tyg. jest optymalne dla dalszych doświadczeń. W *Ohio State University* przeprowadziliśmy serię eksperymentów, utrzymując owce w niewydolności serca przez ponad 12 mies. 52 tygodnie po pierwszej embolizacji LVEF wynosiła 28%, a zwierzęta przedstawiały typowy obraz niewydolności krążenia, z retencją płynów włącznie. W tab. I zestawiono wyniki badań echokardiograficznych u 6 owiec poddanych rocznej obserwacji.

Ograniczenia modelu

Opisywany przez nas model zakłada embolizację dystalnych, drobnych naczyń tętniczych, mniejszych niż 90 μ m. Zmiany niedokrwienne są bardzo rozsiane, bez wyraźnej granicy strefy zawału (ryc. 3.) Okluzja gałęzi przedniej zstępującej (LAD), która zaopatruje ścianę przednioboczną oraz część przegrody międzykomorowej, wiąże się z istotnym ryzykiem zgonu zwierzęcia jeszcze na stole operacyjnym. Embolizacja LCx powoduje regionalne uszkodzenie mięśnia sercowego – głównie ścian tylnej i bocznej. Choć prowadzi do rozwoju CHF wymaga powtórnej lub nawet wielokrotnej embolizacji, które wiążą się z dużo wyższym ryzykiem niepowodzenia. Zwierzęta z niskim LVEF są ospałe i wymagają troskliwej i uważnej opieki, a każdy większy wysiłek lub emocje mogą skutkować zawałem serca i zgonem.

Tab. I. Wyniki badania echokardiograficznego u owiec (n=6) podanych embolizacji LCx. Baseline – wartości wyjściowe (*<0,05)

	Baseline	4 weeks	12 weeks	26 weeks	52 weeks
LVEF (%)	52±8	34±7*	27±9*	26±4*	28±5*
LVESA (cm²)	6.5±3	9.7±2	11.6±5*	15±3*	20±4*
LVEDA (cm²)	13.6±5	15±3	16±5	22±5*	28±5*

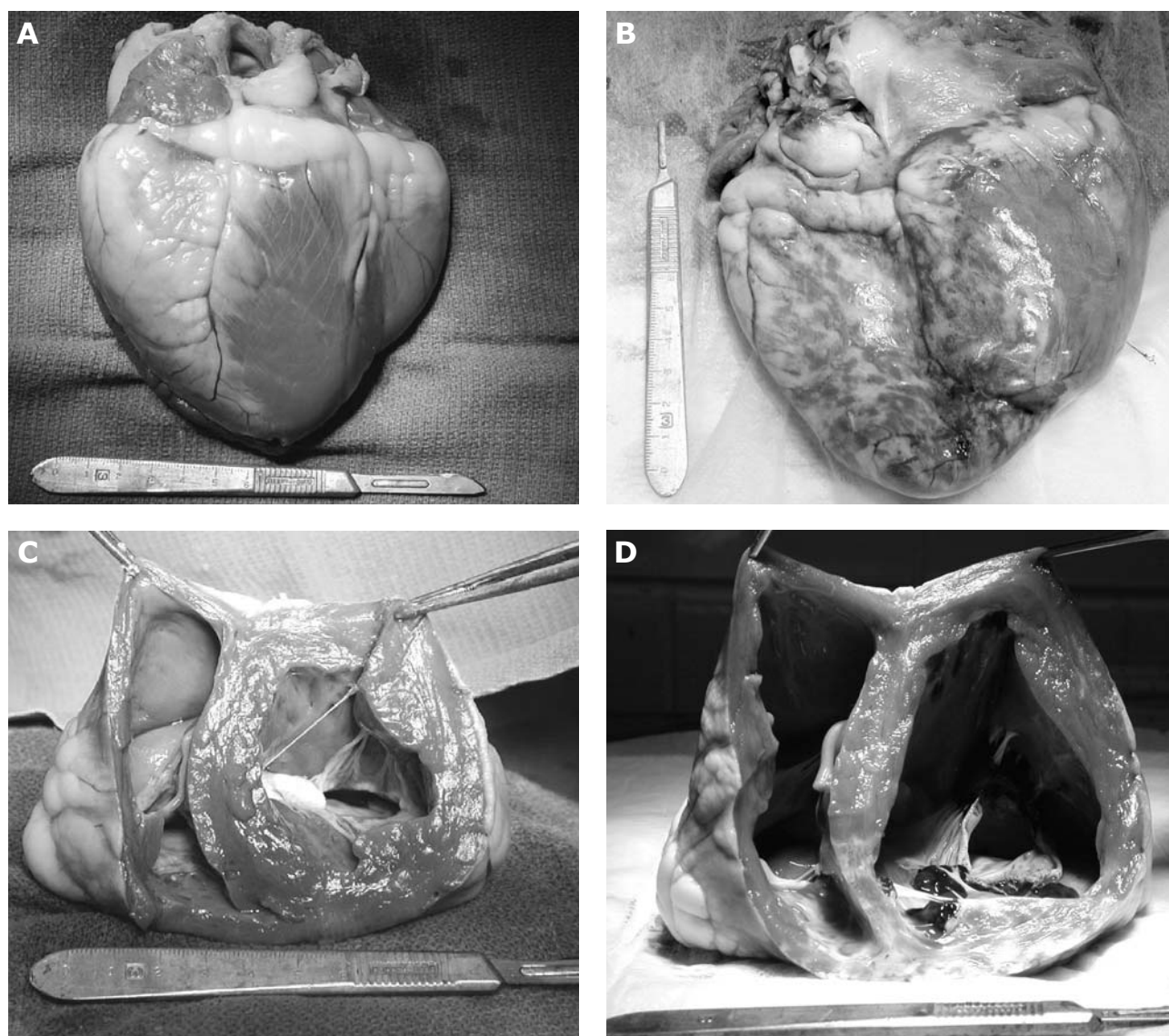
Owce są nierzadko źródłem potencjalnie groźnej dla człowieka zoonozy wywoływanej przez riketsje *Coxiella burnetii*. Zakażenie człowieka następuje drogą kropelkową. Gorączka Q, która u znacznej większości zakażonych przebiega bezobjawowo, u części chorych ma przebieg ostry z objawa-

mi grypopodobnymi (ból stawów i mięśni), a w nielicznych przypadkach przybiera postać przewlekłą, objawiając się zapaleniem wsierdzia, wątroby i układu nerwowego [19].

W warunkach amerykańskich owca nie jest zwierzęciem tanim: kosztuje 350–450 USD. Dzień pobytu w zwierzętarni to koszt 20–30 USD, co przy długich okresach obserwacji lub doświadczenia (6–8 tyg. = 42–56 dni) znacznie podnosi cenę eksperymentu – koszt utrzymania zwierzęcia może wynieść nawet 1000 USD, a utrzymanie grupy 10–12 zwierząt przekroczyć może 15 000 USD.

Podsumowanie

Selektywna, wielokrotna embolizacja gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (LCx) mikrokuleczkami o średnicy 90 µm, prowadzi do rozwoju przewlekłej niewydolności serca. Znaczne upośledzenie kurczliwości lewej komory, jej rozstrzeń, kompensacyjny przerost i przebudowa mięśnia



Ryc. 3. Porównanie zdrowego serca owcy (kolumna lewa, A i C) z sercem niewydolnym, pobranym około roku po embolizacji LCx (kolumna prawa, B i D)

sercowego (tab. I; ryc. 3.) są odzwierciedleniem obrazu przewlekłej niewydolności serca u ludzi.

Model przewlekłej niewydolności serca na dużym zwierzęciu, takim jak owca, umożliwia zastosowanie technik operacyjnych i urządzeń wykorzystywanych lub dopiero wprowadzanych do praktyki klinicznej. Badanie fizjologii zastawek poddanych naprawie (plastyka) [20] lub wymianie, terapeutycznego zastosowania komórek macierzystych [21] czy też przemian biochemicznych w sercu wspomaganym mechanicznie (LVAD) [22], to jedne z wielu ciekawych zastosowań tego modelu. Jednocześnie to doskonałe narzędzie do nauki cewnikowania (kardiolog inwazyjny) i echokardiografii (kardiolog, lekarz ogólny), metod znieczulenia i prowadzenia znieczulenia ogólnego (anestezjolog). Oferuje duże możliwości zarówno badawcze, jak i szkoleniowe dla chirurgów naczyniowych, kardiochirurgów i torakochirurgów. Większość technik chirurgicznych stosowanych w tych dziedzinach może być z łatwością wykorzystanych, z krążeniem pozaustrojowym i ECMO włącznie.

Niestety, zarówno owca, jak i jej utrzymanie wiąże się z posiadaniem lub dostosowaniem infrastruktury budynku do standardów weterynaryjnych i laboratoryjnych. Konieczne jest posiadanie prostej, lecz dobrze wyposażonej sali operacyjnej, myjni chirurgicznej oraz niewielkiej sterylizatorni. Może warto zainwestować czas i pieniądze (granty Unii Europejskiej, Ministerstwa Nauki lub pomoc finansowa firm medycznych) na stworzenie regionalnego centrum chirurgii doświadczalnej, gdzie szkolący się chirurdzy mogliby nie tylko nauczyć się metodyki i zasad prowadzenia badań naukowych, ale także samodzielnie przeprowadzać bardziej skomplikowane zabiegi operacyjne, z zastosowaniem nowoczesnych elementów współczesnej chirurgii klatki piersiowej, takich jak torakoskop, czy robot.

Piśmiennictwo

- Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006 Feb 14; 113 (6): e85-151. Epub 2006 Jan 11.
- National Center for Health Statistics, Health, United States, 2003, with Chartbook on Trends in the Health of Americans, Table 29, www.cdc.gov/nchs/hs.htm
- Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 348, no. 20 (2003): 2007-18.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26 (11): 1115-40. Epub 2005 May 18.
- Cleland JG, Gemmell I, Khand A, et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999, 1, 229-41.
- Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84-95.
- Peterson JT, Hallak H, Johnson L, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2303-9.
- Sabbah HN, Stein PD, Kono T, et al. A canine model of chronic heart failure produced by multiple sequential coronary microembolizations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1991; 260: H1379-84.
- Mishima T, Tanimura M, Suzuki G, et al. Effects of long-term therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 222-9.
- Weaver ME, Pantely GA, Bristow JD, Ladley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 907-17.
- Kukułski T, Przybylski R, Kalarus Z, Zembala M. Dlaczego kardiolog powinien być zainteresowany chirurgicznym leczeniem pozawałowej niewydolności lewej komory? *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2004; 1; 1: 55-62.
- Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
- Markovitz LJ, Savage EB, Ratcliffe MB, et al. Large animal model of left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 838-45.
- Millner RWJ, Mann JM, Pearson I, Pepper JR. Experimental model of left ventricular failure. *Ann Thorac Surg* 1991, 52, 78-83.
- Huang Y, Kawaguchi O, Zeng B, Carrington RA, Horam CJ, Yuasa T, et al. A stable ovine congestive heart failure model: a suitable substrate for left ventricular assist device assessment. *ASAIO J* 1997; 43: M408-13.
- Reek S, Bicknell JL, Walcott GP, Bishop SP, Smith WM, Kay GN, Ideker RE. Inducibility of sustained ventricular tachycardia in a closed-chest ovine model of myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22, 605-14.
- Monreal G, Gerhardt MA, Kambara A, Abrishamchian AR, Bauer JA, Goldstein AH. Selective microembolization of the circumflex coronary artery in an ovine model: Dilated, ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 2004; 10 (2):174-83.
- Charles CJ, Elliott JM, Nicholls MG, Rademaker MT, Richards M. Myocardial infarction with and without reperfusion in sheep: early cardiac and neurohormonal changes. *Clin Sci (Lond)* 2000 Jun; 98 (6): 703-11.
- Kazar J. Coxiella burnetii Infection. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1063: 105-14.19.
- Timek TA, Glasson JR, Lai DT, Liang D, Daughters GT, Ingels NB Jr, Miller DC. Annular height-to-commissural width ratio of annuloplasty rings in vivo. *Circulation* 2005; 112 (9 Suppl): I423-8.
- McConnell PI, del Rio CL, Jacoby DB, Pavlicova M, Kwiatkowski P, Zawadzka A, Dinsmore JH, Astra L, Wisel S, Michler RE. Correlation of autologous skeletal myoblast survival with changes in left ventricular remodeling in dilated ischemic heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Oct; 130 (4): 1001. Epub 2005 Sep 2.
- Goldstein A, Monreal G, Kambara A, Spiwak A, Schlossberg M, Abrishamchian A, Gerhardt M. Partial Support with a Centrifugal Left Ventricular Assist Device Reduces Myocardial Oxygen Consumption in Chronic, Ischemic Heart Failure. *J Card Fail* 2005; 11 (2): 142-51.

Komentarz

dr med. Tomasz Timek

Klinika Kardiologii Uniwersytetu Stanforda, CA, USA



Nowe pomysły, techniki i technologie wprowadzane do praktyki chirurgicznej wymagają adekwatnych, dobrze symulujących chorobę, doświadczalnych modeli zwierzęcych. Powstała w duchu eksperymentalnym praca dr. Zembali i dr. Kwiatkowskiego przedstawia jeden z nich (niewydolności serca u owcy), którego założeniem jest przeszskórna

embolizacja gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej (LCx).

Autorzy trafnie zauważyli skalę problemu, jakim jest niewydolność serca. Choroba, która w USA i w Europie osiągnęła wymiar niemalże epidemii, jest i pozostanie olbrzymim wyzwaniem zarówno dla kardiologów, jak i dla nas, kardiologów. Jeśli próbą rozwiązania tej kwestii ma być leczenie chirurgiczne, niezbędny jest eksperymentalny model, pozwalający wyłonić najskuteczniejszą i bezpieczną dla pacjenta metodę terapii.

Owca, której serce anatomicznie zbliżone jest do ludzkiego, ma także podobne, choć mniej rozbudowane, krążenie wieńcowe. Jest to zwierzę wytrzymałe i stosunkowo łatwe w hodowli. Odegrało ono dużą rolę w medycynie, umożliwiając opracowanie wielu modeli doświadczalnych, w tym niedomykalności mitralnej, tętniaka lewej komory, a także niewydolności serca. Moainie z *University of Pennsylvania* opisał model kardiomiopatii rozstrzeniowej, wywołanej wcześniejszym podwiązaniem dwóch pierwszych gałęzi diagonalnych gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (LAD) u owcy. Niedokrwienie lewej komory sięgało 24% jej obszaru, skutkując znaczną rozstrzenią oraz

spadkiem frakcji wyrzutowej poniżej 30% w ciągu 8 tyg. Warto jednak wspomnieć, że indukcja niewydolności serca poprzez dowieńcowe wstrzyknięcie mikrosfer była stosowana już wcześniej zarówno u owiec, jak i u psów.

Obecny model zakłada selektywną, powtarzaną embolizację gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej. W ciągu 12 tyg. od embolizacji podwieszcziowych naczyń krwionośnych rozwija się pełnoobjawowa niewydolność serca z postępującą rozstrzenią lewej komory i spadkiem frakcji wyrzutowej o 50%. Model ten jest szczególnie dobrym narzędziem dla chirurgów, którzy są zainteresowani poszukiwaniem nowych metod naprawy miokardium, włącznie z chirurgicznym remodelingiem lewej komory, plastyką zastawki mitralnej (*undersize ring*) czy też nowych rozwiązań w leczeniu niedomykalności zastawki dwudzielnej (*Coapsys*). Do zalet modelu należy możliwość wykonania instrumentacji na *dziewiczym*, choć uszkodzonym, sercu, ponieważ wywołanie niewydolności odbywa się w sposób mało inwazyjny – przeszskórny. Eliminuje to konieczność retorakotomii, wiążącą się z dużymi trudnościami.

Chociaż opisany w pracy model nie do końca odzwierciedla najczęściej spotykany patomechanizm niewydolności serca na tle niedokrwiennym (okluzja naczyń wieńcowych i pozawałowa przebudowa miokardium), to znaczna rozstrzeń lewej komory i upośledzenie jej funkcji pozwala na pełne jego wykorzystanie jako celu terapii farmakologicznej i chirurgicznej. Autorom niniejszej pracy należą się gratulacje – doświadczenia tego typu są bardzo pracołuchne, trudne i nierzadko obarczone niepowodzeniem, frustrujące, ale ich efekt może być cenny dla całej społeczności chirurgicznej.