

Chorzy z chorobą wieńcową wykluczani z zabiegów rewaskularyzacyjnych. Postępowanie, sposoby leczenia i szanse na lepsze rokowanie w dobie intensywnego rozwoju kardiologii i kardiochirurgii



Patients with coronary artery disease disqualified for myocardial revascularization. Proceeding, the way of treatment and chance for better prognosis in the period of intensive development of cardiology and cardiac surgery

Mariola Kozłowska, Bartosz Hudzik, Michał Hawranek, Mariusz Gąsior

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2007; 4 (1): 89–97

Streszczenie

Praca przedstawia doświadczenia różnych autorów i wyniki badań nad pacjentami z chorobą wieńcową, którzy są wykluczani z bezpośredniej rewaskularyzacji określonego obszaru mięśnia sercowego. Chorzy są kwalifikowani do sposobu leczenia za pomocą odpowiednich skal prognozowania, na podstawie których szacuje się ryzyko operacyjne. W okresie przełomu w kardiologii interwencyjnej mamy wiele metod leczenia tej grupy chorych, począwszy od stosowania leczenia zachowawczego, po bardziej skomplikowane, tj. laserową rewaskularyzację mięśnia sercowego, podanie czynników wzrostu, użycie terapii genowej, angiogenicznego białka, komórek macierzystych oraz progenitorowych, nad którymi nadal trwają badania.

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, leczenie zachowawcze, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, angiogeneza, komórki macierzyste.

Abstract

The review presents the experience of different authors and results of their research in those patients with coronary artery disease who are disqualified for direct revascularization of a specified area of the myocardium. Patients are qualified for a different kind of treatment using proper prognostic scales which estimate the operation risk. Nowadays with the intensive development of cardiology we have lots of therapeutic methods for those patients from medical treatment to using more complicated techniques like transmyocardial laser revascularization, application growth factors, gene therapy, angiogenic proteins, and stem and progenitor cells, which are still being investigated.

Key words: coronary artery disease, medical treatment, myocardial revascularization, angiogenesis, stem cells.

Wstęp

Choroba niedokrwienności serca stanowi znaczny problem zdrowotny i społeczny w Polsce i krajach Europy Centralnej, a współczynnik umieralności z jej powodu nadal wzrasta. Jest główną przyczyną przedwczesnej umieralności oraz nadumieralności mężczyzn w Polsce. Choruje na nią około 1 mln mieszkańców, spośród których ok. 100 tys. rocznie zapada na zawał serca.

Jednym z najczęściej wykonywanych zabiegów chirurgicznych na świecie jest operacja pomostowania naczyń wieńcowych (ang. *coronary artery bypass grafting* – CABG).

Wraz z rozwojem przezskórnych metod leczenia choroby wieńcowej, populacja chorych kwalifikowanych do zabiegów CABG również uległa zmianie. Pacjenci są starsi, a co za tym idzie, częściej występują u nich choroby współistniejące. Decyzja o tym, czy poddać chorego leczeniu rewaskularyzacyjnemu, powinna być podjęta w zależności od: ryzyka operacyjnego, poprawy jakości życia, wydłużenia okresu przeżycia pacjenta oraz ryzyka niewykonania operacji.

Zadaniem kardiochirurga i kardiologa jest dokładna ocena ryzyka okołoperacyjnego, tj. określenie prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań i czasu, w którym

Adres do korespondencji: lek. Mariola Kozłowska, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel./faks +48 32 273 26 81, +48 32 278 43 34, e-mail: mariolakozlowska7@wp.pl

pacjent powinien być operowany. Jest to możliwe dzięki skalom prognozowania ryzyka. Obecnie największe znaczenie ma skala *Euroscore*, stworzona na podstawie dużej ogólnoeuropejskiej bazy danych [1]. Składa się ona z 17 parametrów, które ujęto w trzy grupy: I grupa – parametry związane z chorym, II grupa – związane z chorobą serca, III grupa – związane z zabiegiem operacyjnym (tab. I).

Ryzyko zgonu i śmiertelności wg skali przedstawia się następująco:

- 0–2 punktów – małe ryzyko operacyjne, śmiertelność 0,8%,
- 3–5 punktów – średnie ryzyko operacyjne, śmiertelność 3%,
- 6 lub więcej punktów – duże ryzyko operacyjne, śmiertelność 11,2%, chorzy często są wykluczani z CABG [1].

Pomimo powstania wielu skal stratyfikacji ryzyka, *Euroscore* ma największą czułość i swoistość w przewidywaniu śmiertelności i oceny obserwowanych powikłań. Także niezależnie od różnic demograficznych czy kontynentu, jej użyteczność jest taka sama w przeprowadzonych badaniach. *Euroscore*, podobnie jak inne skale, zapewne nie jest doskonała i ma też swoje słabe punkty, które w trakcie jej stosowania będą weryfikowane [2–4]. Karabulut i wsp. wykazali, iż skala ta jest prosta i obiektywna w przewidywaniu ryzyka operacyjnego, ale poziom śmiertelności przez nią szacowany jest zawyżony [5]. Przy kwalifikacji do leczenia operacyjnego, poza skalą *Euroscore* trzeba także wziąć pod uwagę czynniki ryzyka zależne od chorego, takie jak: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i palenie papierosów [1].

Na rokowanie chorych wpływ ma również objęcie procesem miażdżycowym więcej niż jednego naczynia (wielonaczyniowa choroba wieńcowa). Wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego i zwiększoną śmiertelnością w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych [6].

Śmiertelność roczną w grupie pacjentów leczonych zachowawczo z chorobą jedno- i dwunaczyniową ocenia się na około 1,5%. Natomiast u osób z trójnaczyniową chorobą wieńcową wykazano znaczny wzrost śmiertelności, który w tym przypadku wynosi około 7%. Warto zaznaczyć, że ograniczenie aktywności fizycznej również wpływa negatywnie na rokowanie. Śmiertelność roczna u osób z chorobą trójnaczyniową i dobrą tolerancją wysiłku w teście wysiłkowym wynosi około 4%, a wzrasta do około 10% u chorych z małą aktywnością fizyczną. Upośledzenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (EF) również pogarsza rokowanie chorych z trójnaczyniową chorobą wieńcową. Frakcja wyrzutowa poniżej 50% lub obecność klinicznych objawów niewydolności serca trzykrotnie pogarsza wyniki leczenia chorych z trójnaczyniową chorobą wieńcową. Zaobserwowano, iż śmiertelność pięcioletnia chorych leczonych zachowawczo z trójnaczyniową chorobą wieńcową, dysfunkcją skurczową lewej komory oraz EF poniżej 25% wynosi 90% [7].

Przełaskórné interwencje wieńcowe zaczęto przeprowadzać blisko 30 lat temu. W 1998 r. w Australii wykonano

Tab. I. Ocena ryzyka operacji wg skali *Euroscore*

Grupa	Parametr	Punkty
I	wiek >60 roku życia	1
	płeć (kobiety)	1
	przewlekłe choroby płuc	1
	pozasercowe zmiany naczyniowe	2
	zaburzenia neurologiczne	2
	zabiegi związane z otwarciem worka osierdziowego	3
	stężenie kreatyniny w surowicy >200 $\mu\text{mol/l}$	2
	aktywne zapalenie wsierdza	3
	ocena przedoperacyjna	3
	II	niestabilna choroba wieńcowa wymagająca NTG i.v.
funkcja LV – średnie upośledzenie LVEF 30–50%		1
funkcja LV – znaczne upośledzenie LVEF <30%		3
zawał mięśnia sercowego <90 dni		2
nadciśnienie płucne skurczowe >60 mmHg		2
III		zabieg pilny
	zabieg inny niż CABG	2
	zabieg na aorcie piersiowej	3
	pozawałowy ubytek przegrody	4

CABG – operacja pomostowania naczyń wieńcowych; i.v. – dożylnie; LV – lewa komora; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; NTG – nitrogliceryna.

ponad 18 tys. takich zabiegów, a obecnie w Stanach Zjednoczonych rocznie wykonuje się ich około 1 mln. Dzięki rozwojowi kardiologii inwazyjnej został zauważony i dokładnie opisany problem znacznie obciążonych chorych niekwalifikujących się zarówno do zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention* – PCI), jak i do CABG. Zostali oni zdefiniowani jako grupa „*no option*”, spełniająca następujące kryteria: rozsiana wielonaczyniowa choroba wieńcowa, brak możliwości wykonania pełnej rewaskularyzacji, skala CCS III/IV, restenoza w stencie (ISR), przewlekłe całkowite okluzje i zdegenerowane pomosty żyłne [8]. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych grupa „*no option*” w ciągu roku może liczyć ponad 100 tys. pacjentów [9]. Chorzy ci są leczeni zachowawczo lub wykonuje się u nich paliatywne zabiegi przezskórnej interwencji wieńcowej. Losy odległe chorych leczonych zachowawczo są trudne do oceny ze względu na brak stosownych obserwacji, w przeciwieństwie do znacznej liczby badań oceniających wyniki CABG i PCI.

Leczenie zachowawcze to przede wszystkim leczenie farmakologiczne choroby wieńcowej, jak i niefarmakologiczne, redukujące objawy dławicowe oraz poprawiające stan zdrowia chorego.

Obecnie nowymi metodami leczenia w tej grupie chorych są: mechaniczna lub laserowa rewaskularyzacja mię-

śnia sercowego z indukcją nowych naczyń (angiogeneza), bezpośrednie wprowadzenie czynników wzrostu w okolice niedokrwionego mięśnia sercowego, terapia genowa, komórki macierzyste i progenitorowe.

Leczenie zachowawcze

Pierwszym istotnym krokiem postępowania u chorych z chorobą niedokrwienną serca jest modyfikacja czynników ryzyka, tj. zaprzestanie palenia papierosów, kontrola ciśnienia tętniczego, obniżenie stężenia lipidów, wprowadzenie odpowiedniej diety, wykonywanie ćwiczeń fizycznych i redukcja masy ciała. Ważna jest również edukacja chorego i rodziny na temat choroby. Hormonalna terapia zastępcza nie jest zalecana u kobiet w okresie pomenopauzalnym z chorobą wieńcową. Należy również zwrócić uwagę na diaagnostykę i leczenie depresji oraz stanów lękowych [10].

Wystąpienie choroby wieńcowej może być przyspieszone w wyniku inhalacji dymem tytoniowym. Zaniechanie palenia papierosów jest najlepszym czynnikiem rokowniczym zwiększającym przeżycie u tych chorych. Z kolei umiarkowane spożycie alkoholu (1 do 3 drinków dziennie) wiąże się z mniejszą częstością występowania niekorzystnych zdarzeń sercowych niż abstynencja lub większe spożycie oraz wpływa na podwyższenie stężenia HDL-cholesterolu [11], co wynika z badania epidemiologicznego.

Bardzo ważne jest także leczenie chorób współistniejących: niedokrwistości, migotania przedsionków z szybką akcją serca, nadciśnienia tętniczego czy dysfunkcji gruczołu tarczowego.

Kolejnym krokiem prowadzącym do pomyślnego efektu terapeutycznego jest zastosowanie odpowiedniego leczenia farmakologicznego, które musi być poprzedzone przede wszystkim poprawnie postawioną diagnozą, wykluczającą możliwość wykonania zabiegów PTCA i CABG. Leczenie farmakologiczne u chorych ze stabilną dławicą piersiową należy rozpocząć od leczenia przeciwplatekowego, aby zapobiec incydentom sercowo-naczyniowym, zawałom i zgonom sercowym. Do końca życia chorzy powinni zażywać kwas acetylosalicylowy (w przypadku nietolerancji tiklopidynę lub kłopidogrel), a przy podwyższonym stężeniu LDL-cholesterolu zaleca się stosowanie przewlekłe statyn. U chorych ze współistniejącą cukrzycą czy dysfunkcją lewej komory wskazane jest przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensynowej.

Korzystne działanie u chorych ze stabilną dławicą piersiową mają beta-blokery, które zmniejszają niedokrwienie lub mu zapobiegają, a ich udowodniona korzyść długoterminowa po zawał mięśnia sercowego dotyczy najpewniej również pozostałych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Dodatkowo chorzy powinni otrzymać nitroglicerynę i uzyskać zalecenia co do terapeutycznego i profilaktycznego leczenia nią.

W przypadku niewystarczającego efektu stosowania beta-blokerów łączy się je z nitratami. Antagoniści kanału wapniowego nie są lekami pierwszego rzutu, powinny być rozważane w przypadku nietolerancji beta-blokerów lub nitratów lub przy niewystarczającym efekcie terapeutycznym.

Stosowanymi z wyboru blokerami kanału wapniowego są diltiazem i werapamil oraz długo działające pochodne dihydropirydyny, tj. amlodypina lub felodypina.

Dotychczas tylko jeden ośrodek opublikował wyniki badań, które oceniały pozytywnie wpływ zastosowania fibrynolizy przy leczeniu zachowawczym u pacjentów z nieoperacyjną chorobą wieńcową. W pierwszym badaniu Leschke i wsp. zastosowali dożylnie urokinazę w dawce 500.000 IU 3 razy w tygodniu przez okres co najmniej 12 tygodni. U chorych zaobserwowano zmniejszenie bólu wieńcowego, zmniejszenie zażycia nitrogliceryny, obniżenie stężenia fibrynogenu, poprawę perfuzji mięśnia sercowego, reologicznych właściwości oraz przepływu krwi w mięśniu sercowym na poziomie mikrokrążenia [12]. W drugim badaniu Schoebel i wsp. podali dożylnie leki trombolityczne, których działanie doprowadziło do zmniejszenia formowania skrzepiny w blaszce miażdżycowej i w zwężonych naczyniach oraz do poprawy perfuzji mięśnia sercowego [6].

Bonetti i wsp. [13] przeprowadzili analizę na grupie 148 osób w starszym wieku z przewlekłą chorobą wieńcową, u których stosowano leczenie zachowawcze, obejmujące złożoną terapię lekami przeciwdławicowymi. Chorzy zaliczeni do opisywanej grupy mieli średnio 79 lat oraz znajdowali się średnio w III klasie CCS pomimo stosowania średnio dwóch leków przeciwdławicowych. Pomimo zwiększenia liczby leków do średnio trzech ($p < 0,1$), u 63 chorych (43%) istniała konieczność wykonania rewaskularyzacji w pierwszym roku obserwacji. Chorzy poddani rewaskularyzacji częściej zaliczali się do IV klasy CCS (37% vs 20%, $p < 0,05$), ale rzadziej występowała u nich w wywiadzie niewydolność serca (5% vs 20%, $p < 0,001$) czy incydenty mózgowo (3% vs 13%, $p < 0,05$). W tej grupie chorych mniejszy był także odsetek osób z co najmniej dwoma schorzeniami współistniejącymi (10% vs 30%, $p < 0,01$). Natomiast w obserwacji odległej śmiertelność tej grupy chorych była znacznie mniejsza w porównaniu z grupą chorych leczonych wyłącznie zachowawczo (13% vs 38%, $p < 0,01$).

Laserowa rewaskularyzacja mięśnia sercowego

Ideą laserowej rewaskularyzacji (wg hipotezy Maimana z 1966 r.) jest mechaniczne wytworzenie kanałów w ścianie lewej komory serca, powodujące lepsze jej ukrwienie, odżywienie, a także lepsze znoszenie niedokrwienia mięśnia sercowego oraz zapobieganie mu. Przesięśniowe kanaliki doprowadzają krew do niedokrwionych obszarów mięśnia sercowego przez połączenie jamy lewej komory z wewnątrzmięśniowymi zatokami i naczyniami włosowatymi. Wytworzone mechanicznie kanaliki pokrywają się śródbłonkiem i łączą się ze śródmięśniowym układem naczyń wieńcowych [1, 14]. Rewaskularyzację mięśnia sercowego wykonuje się za pomocą trzech rodzajów laserów: Max-20, Holium-YAG oraz laser CO₂, który dzięki znacznej mocy ma największą skuteczność, zmniejsza ryzyko zabiegu oraz skraca czas operacji.

W 1997 r. Horvath i wsp. przeprowadzili wieloośrodkowe badanie na 200 chorych, którzy byli poddani zabiegowi przesięśniowej laserowej rewaskularyzacji przy użyciu

lasera CO₂ w ośmiu ośrodkach w USA [15]. Kryteriami włączenia były: klinicznie objawowa choroba wieńcowa niedająca się leczyć zachowawczo, odwracalne niedokrwienie serca udokumentowane w scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia sercowego (ang. *single photon emission computed tomography* – SPECT), przeciwwskazania do PCI i CABG oraz transplantacji serca. Okołooperacyjna śmiertelność wynosiła 9%. Wydolność wieńcowa wg klasy CCS poprawiła się znacząco, ponadto zmniejszyła się strefa odwracalnego niedokrwienia mięśnia sercowego w badaniu perfuzji metodą SPECT oraz liczba hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby wieńcowej. W 1999 r. pojawiły się pierwsze doniesienia porównujące rewaskularyzację mięśnia sercowego laserem (ang. *transmyocardial laser revascularization* – TMLR) z leczeniem zachowawczym (ang. *medical therapy* – MT). Badanie przeprowadzili Frazier i wsp. na 192 chorych, z których u 91 wykonano zabieg TMLR, a 101 leczono zachowawczo. W obserwacji 12-miesięcznej w grupie TMLR zaobserwowano: (1) poprawę wydolności wieńcowej o dwie klasy CCS u 72% chorych w porównaniu z 13% chorych w grupie MT, (2) poprawę komfortu życia, (3) zwiększenie ukrwienia mięśnia sercowego w badaniu perfuzji metodą SPECT o 20% w grupie TMLR w porównaniu z pogorszeniem o 27% w grupie MT [16]. Znacząco statystycznie i bardzo zbliżone do tych wyników okazały się wyniki odległe Allena i wsp. [17], które były przeprowadzone w 18 ośrodkach na podobnej liczbie chorych. Schofield i wsp. w przeciwieństwie do poprzednich badań, nie wykazali znaczącej statystycznie, klinicznej korzyści z zastosowania laserowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego nad leczeniem zachowawczym. Prospektywne, randomizowane badanie zostało przeprowadzone na grupie 188 pacjentów, z których 50% było poddanych TMLR, a pozostali byli leczeni zachowawczo. Śmiertelność okołooperacyjna wyniosła 5%. W 12-miesięcznej obserwacji wyniki zastosowanego leczenia w grupie TMLR w porównaniu z grupą MT nie były znaczące statystycznie. Nie wykazano również różnicy w stosowanym leczeniu farmakologicznym w obu grupach [18].

W jednym z największych badań randomizowanych – PACIFIC (ang. *Potential Angina Class Improvement from Intracardiac Channels*), przeprowadzonym w 12 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii, porównywano losy odległe dwóch grup chorych. Pierwsza grupa była leczona przezskórną laserową przezmięśniową rewaskularyzacją z kontynuacją leczenia zachowawczego (PTMR + MT), a druga była leczona wyłącznie zachowawczo (MT). W pierwszej grupie – w porównaniu z grupą kontrolną – odnotowano poprawę tolerancji wysiłku, mniejszą śmiertelność, poprawę jakości życia oraz wydolności wieńcowej wg klasy CCS. Wiele niekorzystnych zjawisk w obserwacji 12-miesięcznej, głównie epizody bólu dławicowego wymagające hospitalizacji, były – w porównaniu z grupą kontrolną – wyższe w grupie leczonej wyłącznie zachowawczo. Ważnym spostrzeżeniem było wykazanie wyższego odsetka niewydolności serca, bradykardii i bloków odnóg pęczka Hisa w grupie leczonej PTMR. Liczba występujących po raz pierwszy niekorzystnych zdarzeń sercowych w obu grupach była porównywalna [19].

Kolejne prace, które oceniały efektywność zabiegów TMLR w zwiększeniu perfuzji mięśnia sercowego na podstawie pozytonowej emisyjnej tomografii, nie wykazały istotnej poprawy przepływu krwi w obrębie niedokrwionego obszaru mięśnia sercowego [20, 21].

Następne doniesienia były nieco odmienne od poprzednich, m.in. Samuels i wsp. [22] dowiedli, że użycie TMLR w zmniejszaniu objawów klinicznych oraz próby udoskonalenia tej techniki leczenia umożliwiają bezpieczną i efektywną terapię u chorych wykluczanych z zabiegów rewaskularyzacji.

Burkhoff i wsp. [23] analizowali zmienność wyników perfuzji po zastosowaniu scyntygrafii talem-201, jako metody rejestracji żywności mięśnia sercowego u chorych opornych na leczenie zachowawcze z chorobą niedokrwioną serca, dyskwalifikowanych od CABG i PCI. W randomizowanym badaniu ATLANTIC (ang. *The angina treatments: laser and normal therapies in comparison*) obejmującym 182 chorych, w którym porównywano leczenie zachowawcze z leczeniem laserem, chorzy zostali poddani próbie wysiłkowej i dipyridamolowej od momentu włączenia do badania i kolejno po 3, 6 oraz 12 miesiącach, a grupa kontrolna licząca 90 chorych była leczona stale farmakologicznie. Z badania wynikało, że u chorych leczonych laserem poprawiła się wydolność wieńcowa wg skali CCS, a ponadto tolerancja wysiłku oraz jakość życia. Rana i wsp. [24] szacowali wyniki odległe korzystnych zdarzeń leczenia placebo i terapeutyczną angiogenezę w próbie laserowej przezmięśniowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w grupie chorych z końcowymi punktami choroby wieńcowej (zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem i hospitalizacja z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego). W około 30-miesięcznej obserwacji wykazano poprawę w klasie CCS, w teście wysiłkowym, a także poprawę jakości życia. Trwałość tych efektów nie może być użyta jako dowód skuteczności, a przeprowadzenie podwójnie ślepej próby jest niezbędne w tej populacji pacjentów.

Z przedstawionych wyników wielu randomizowanych badań użycia laserowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego nie wynikają ani wystarczająca pewność, ani na tyle zauważalne kliniczne korzyści, aby była ona skuteczną metodą leczenia chorych wykluczanych z CABG i PCI.

Czynniki wzrostu stosowane w angiogenezie

W związku z szeregiem podjętych prób, oceniających skuteczność laserowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, trwają badania nad podaniem równocześnie do niedokrwionego mięśnia sercowego czynników wzrostu. Większość badaczy uważa, że terapeutyczny wynik laserowej rewaskularyzacji mięśnia sercowego jest związany z czynnikami innymi niż zachowany przepływ przez tworzone kanały śródmiąższowe. Wbrew wcześniejszym przypuszczeniom, hipoteza „utrzymania otwartego kanału” nie znajduje obecnie naukowego uzasadnienia. Na podstawie wielu badań eksperymentalnych sugeruje się, że angiogeneza może być kluczowym mechanizmem prowadzącym

do rewaskularyzacji mięśnia sercowego [1]. W badaniu na zwierzętach wykazano, iż nakłucie mięśnia sercowego igłą prowadzi do zwiększenia ekspresji naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu, m.in.:

- naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF),
- zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *basic fibroblast growth factor* – bFGF),
- transformującego czynnika wzrostu beta (ang. *transforming growth factor beta* – TGF- β),

a także do tworzenia nowych naczyń (angiogeneza) [25].

W badaniach eksperymentalnych stosuje się głównie VEGF (izoformy 121- i 165-aminokwasowe) i bFGF. Te czynniki wzrostu są 16-kilodaltonowymi białkami wiążącymi heparynę. Mechanizm ich działania polega na indukowaniu wzrostu komórek śródbłonka (właściwości mitogenne) i roli mediatora w procesach angiogenezy, związanych z niedotlenieniem tkanek. Najsilniejsze działanie wykazują po bezpośrednim podaniu do tętnic wieńcowych lub dożylnie. Ze względu na ryzyko tworzenia się zmian miażdżycowych w naczyniach, rozwoju retinopatii czy szybszego rozrostu nowotworowego, podaje się je w obszar niedokrwionego mięśnia sercowego.

Badanie przeprowadzone przez Lopeza i wsp. [26] na świnich, u których niedokrwienie było spowodowane zamknięciem gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, polegało na podaniu 20 μ g VEGF bezpośrednio do tętnic wieńcowych. W konsekwencji doprowadziło to do tworzenia się nowych naczyń w miejscu amputacji naczynia wieńcowego.

Wyróżniamy jeszcze szereg innych cytokin, powodujących neoangiogenezę, tj. FGF-1 kwasowy, FGF-2 zasadowy, FGF-4, które były oceniane w kilku badaniach [27–29]. Czynniki wzrostu fibroblastów FGF był szerzej stosowany na zwierzętach i u chorych z zaawansowaną chorobą wieńcową. FGF-1 i FGF-2 są silnymi śródnabłonkowymi miogenami komórek, które są także dostarczane dla innych typów komórek, w postaci miocytów i fibroblastów. Zarówno VEGF, jak i FGFs stymulują komórkową, śródbłonkową syntezę białek, zawierającą aktywator plazminogenu i metaloproteinazy, które pełnią ważną rolę odżywczą w procesie angiogenezy [30]. W przeciwieństwie do VEGF, wspólne formy FGF (FGF-1 i FGF-2) nie posiadają znaczącej sekwencji wydzielniczej. Zatem kliniczne badania z wprowadzonym transferem genu, kodującym FGF, wymagały modyfikacji tego genu albo użycia innego jego rodzaju, ze znaczącą sekwencją [31–33]. Leczenie czynnikami wzrostu, m.in. VEGF, jest podstawą w tworzeniu nowych naczyń krwionośnych, ale jak na razie nie ma wystarczających dowodów na potwierdzenie jej skuteczności. Jest to metoda eksperymentalna, do końca niepoznana i niezbadana.

Angiogeniczne białko w porównaniu z terapią genową

Terapia genowa cieszy się dużym zainteresowaniem na świecie, o czym świadczy stale rosnąca liczba publikacji na jej temat. Włączenie genów kodujących czynniki angioge-

nezy w obrębie genomu komórki kardiomyocytów przyczynia się do potencjalnej możliwości uzyskania ciągłego wytwarzania danego czynnika tak długo, jak długo stwierdza się obecność wektora genowego w komórce. Umożliwia to przedłużoną ekspresję działającego miejscowo czynnika wzrostu. Odcinek DNA, który koduje dany czynnik wzrostu, jest łączony z DNA wektora wirusowego lub z plazmidem bakterii i w tkance docelowej wybrany gen podlega ekspresji. Zauważono, że użycie genomu wirusa ma większą skuteczność transfekcyjną wirusa, ale może w większym stopniu wywołać niepożądaną odpowiedź immunologiczną [1].

Białko jest zazwyczaj podawane układowo i dlatego też jest hamowane przez potencjalnie niekorzystne zjawiska wysokiego zagęszczenia osocza, by osiągnąć zamierzoną, odpowiednią funkcję niedokrwionego obszaru mięśnia sercowego. Do niekorzystnych zjawisk należą: nadciśnienie tętnicze, obrzęk spowodowany VEGF, anemia, trombocytopenia i toksyczność nerek FGF [34–37]. Efekt dożylnego podania rekombinowanego białka nie jest zadawalający w poprawie ukrwienia mięśnia sercowego i osiągnięcia ważnych biologicznie skutków, w przeciwieństwie do tętniczego, które jest alternatywną drogą parenteralnego podania. Podobnie jest z genomem adenowirusa, podczas gdy wprowadzenie odcinka plazmidowego DNA wymaga iniekcji domięśniowej z powodu degradacji przez krążące nukleazy [33, 38, 40, 41].

Badanie przeprowadzone m.in. w II Klinice Kardiologii w Warszawie wskazują, iż terapeutyczna angiogeneza (śródmięśniowe podanie do serca plazmidów, kodujących VEGF 165, jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia pacjentów z grupy „no option” [42].

Pomimo wielu pozytywnych wyników dużych klinicznych prób kontrolnych stosowania terapeutycznej angiogenezy, nie jest ona jeszcze do końca poznaną metodą leczenia chorych, wykluczanych z pomostowania naczyń wieńcowych. Jej skuteczność i bezpieczeństwo powinny być poparte jeszcze bardziej intensywną oraz wnikliwą analizą.

Komórki macierzyste i progenitorowe

Komórki macierzyste i progenitorowe znajdują się w wielu tkankach ludzkich i posiadają zdolność intensywnej proliferacji, nieograniczonej potencji do samoodnowy i podziałów oraz różnicowania w komórki różnych narządów. Są one przedmiotem wielu badań, prowadzonych, by umożliwić wykorzystanie szerokiego zakresu ich działania. Najczęściej stosuje się komórki progenitorowe szpiku kostnego oraz komórki mięśni szkieletowych, które potrafią różnicować się w kierunku kardiomyocytów. Do najczęstszych technik podawania komórek macierzystych należą metody bezpośredniego epikardialnego podania (domięśniowo) w czasie zabiegów kardiologicznych i podczas przezskórnych interwencji wieńcowych (przez cewnik do naczyń wieńcowych). Ramakrishnan i wsp. [43] badali komórki macierzyste uzyskane z komórek wczesnych okresów zarodkowych, lecz metoda ta okazuje się mało etyczna i zbyt kosztowna, dlatego lepszym rozwiązaniem byłoby wyprodukowanie stabilnych linii ludzkich pierwotnych komórek zarodkowych. Perin i wsp. [44] badali 21 chorych

z krańcową niewydolnością serca w celu oceny proangiogennych właściwości przeszczepianych komórek progenitorowych szpiku kostnego. W obserwacji dwu-, a następnie czteromiesięcznej nastąpiła znamienna poprawa frakcji wyrzutowej lewej komory – średnio o 10% ($p=0,003$), obniżenie pojemności końcowo-skurczowej ($p=0,03$) oraz poprawa kurczliwości mięśnia sercowego w miejscu podania komórek progenitorowych ($p<0,0005$).

Herreros i wsp. [45] podali mioblasty z mięśni szkieletowych 12 chorym z chorobą niedokrwienną serca po pomostowaniu tętnic wieńcowych. Wyniki były korzystne – poprawiła się frakcja wyrzutowa lewej komory ze śr. 35% EF do śr. 55% EF, nastąpiła znaczna poprawa kurczliwości odcinkowej mięśnia sercowego i zauważalna poprawa w emisyjnej tomografii pozytonowej.

Stamm i wsp. [46] zastosowali iniekcję w dawce $1,5 \times 10^6$ autologicznego AC133 + komórki macierzyste szpiku kostnego podane do strefy granicznej u sześciu pacjentów, którzy przeżyli zawał mięśnia sercowego i zabieg CABG. W obserwacji w okresie od trzech do dziewięciu miesięcy po operacji wszyscy chorzy przeżyli i byli w dobrym stanie zdrowia. Poprawiła się funkcja skurczowa lewej komory u czterech pacjentów i znacznie polepszyła się pozawałowa perfuzja tkankowa. Autorzy uważają, że implantacja AC133 + komórki macierzyste podane do serca to bezpieczna metoda, indukująca angiogenezę, dzięki czemu dochodzi do poprawy perfuzji wcześniej niedokrwionego obszaru mięśnia sercowego. Na podstawie przedstawionych obserwacji doświadczeń, przeprowadzonych na komórkach macierzystych i progenitorowych, można uznać tę metodę za użyteczną praktycznie, ale niedającą znacznej poprawy w żywotności i czynności mięśnia sercowego.

Podsumowanie

Losy odległe i perspektywy na przyszłość leczenia chorych z chorobą wieńcową, wykluczanych z zabiegów rewaskularyzacji mięśnia sercowego, mają szansę na pozytywne rozstrzygnięcia w związku z rozwijającą się kardiologią inwazyjną i osiągnięciami biologii molekularnej. Na uwagę zasługuje proces angiogenezy w obrębie niedokrwionego mięśnia sercowego, indukowany przez coraz to nowsze strategie terapeutyczne. Stosowane czynniki wzrostu, rekombinowane białka czy transfekcyjne geny cieszą się rosnącym zainteresowaniem kardiologów. Od kilku lat wielu klinicyków zajmuje się nowo rozwijającą się dziedziną, jaką jest biologia komórek macierzystych, w której wiele jeszcze jest do odkrycia i w której – pomimo licznych podjętych badań – szereg problemów pozostaje jeszcze do rozwiązania. Istnieje potrzeba dowiedzenia niewątpliwiej skuteczności przedstawionych tutaj badań, którą mamy nadzieję odnaleźć w kolejnych doniesieniach na temat leczenia opisywanej grupy chorych. Pojawienie się coraz to nowszych metod terapeutycznych stwarza im szansę na zahamowanie choroby, a nawet przywrócenie zdrowia.

Piśmiennictwo

- Zembala M. Chirurgia naczyń wieńcowych. PZWL, Warszawa 2002.
- Geissler HJ, Holz P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlhorn U, Sudkamp M, de Vivie ER. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 400-406.
- Nashef SA, Rogues F, Hammil BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB; EurSCORE Project Group. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 101-105.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Pinna Pintor P, David M, Baudet E, The EuroSCORE Study Group. Does EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardio-thorac Surg* 2000; 18: 27-30.
- Karabulut H, Toraman F, Alhan C, Camur G, Evrenkaya S, Dagdelen S, Tarcan S. EuroSCORE overestimates the cardiac operative risk. *Cardiovasc Surg* 2003; 11: 295-298.
- Oesterle SN, Reifart N, Hauptmann E, Hayase M, Yeung AC. Percutaneous in situ coronary venous arterialization: report of the first human catheter-based coronary artery bypass. *Circulation* 2001; 103: 2539-2543.
- Braunwald E, Goldman L. Kardiologia. U&P, Wrocław 2005; 438.
- Intended Treatment of Patient Enrolled in the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization, European Society of Cardiology, 2005.
- Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Direct myocardial revascularization and angiogenesis-how many patient might be eligible? *Am J Cardiol* 1999; 84: 598-600.
- Wytyczne ACC/AHC 2002. Postępowanie w przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej.
- Braunwald E, Goldman L. Kardiologia. U&P, Wrocław 2005; 447.
- Leschke M, Schoebel FC, Schannwell CM, Peters AJ, Jax TW, Mecklenbeck W, Strauer BE. Chronic intermittent urokinase therapy: anti-ischemic and hemodynamic effects. *Z Kardiol* 1997; 86 Suppl 1: 85-94.
- Bonetti PO, Kaiser C, Zellweger MJ, Grize L, Erne P, Schoenenberger RA, Pfisterer ME, TIME Investigators. Long-term benefits and limitations of combined antianginal drug therapy in elderly patients with symptomatic chronic coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; 10: 29-37.
- Maiman TH. Biomedical lasers evolve toward clinical applications. *Hosp Manage* 1966; 101: 39-41.
- Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, Kadipasaoglu K, Lansing A, Manning F, March RJ, Mirhoseini MR, Smith C. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 645-653.
- Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1021-1028.
- Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM, Angell WW, Petracek MR, Shaar CJ, O'Neill WW. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999; 341: 1029-1036.
- Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, Buxton M, Wallwork J. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 519-524.
- Oesterle SN, Samborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR, Heuser R, Dean L, Knopf W, Schofield P, Schaer GL, Reeder G, Masden R, Yeung AC, Burkhoff D. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: the PACIFIC randomised trial. Potential Class Improvement From Intramyocardial Channels. *Lancet* 2000; 356: 1705-1710.
- Rimoldi O, Burns SM, Rosen SD, Wistow TE, Schofield PM, Taylor G, Camici PG. Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999; 100 (19 Suppl): II134-II138.
- Al-Sheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD, Sawada SG, Zipes DP, Engelstein ED. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999; 100: 135-140.
- Samuels L, Emery R, Lattouf O, Grosso M, AlZeerah M, Schuch D, Wehberg K, Muehrcke D, Dowling R. Transmyocardial laser therapy: a strategic approach. *Heart Surg Forum* 2004; 7: E218-E229.
- Burkhoff D, Jones JW, Becker LC. Variability of myocardial perfusion defects assessed by thallium-201 scintigraphy in patients with coronary artery disease not amenable to angioplasty or bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1033-1039.
- Rana JS, Mannam A, Donnell-Fink L, Gervino EV, Sellke FW, Laham RJ. Lon-

- geivity of the placebo effect in the therapeutic angiogenesis and laser myocardial revascularization trials in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1456-1459.
25. Chu VF, Giaid A, Kuang JQ, McGinn AN, Li CM, Pelletier MP, Chiu RC. Thoracic Surgery Directors Association Award. Angiogenesis in transmural myocardial revascularization: comparison of laser versus mechanical punctures. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 301-307.
 26. Lopez JJ, Laham RJ, Stamler A, Pearlman JD, Bunting S, Kaplan A, Carozza JP, Sellke FW, Simons M. VEGF administration in chronic myocardial ischemia in pigs. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 272-281.
 27. Isner JM. Angiogenesis. In: Topol EJ, et al. *Textbook of Cardiovascular Medicine Philadelphia*. Lippincott-Raven 1998; 2491-518.
 28. Henry TD. Therapeutic angiogenesis. *BMJ* 1999; 318: 1536-1539.
 29. Hamawy AH, Lee LY, Crystal RG, Rosengart TK. Cardiac angiogenesis and gene therapy: a strategy for myocardial revascularization. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 515-522.
 30. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6: 389-395.
 31. Tabata H, Silver M, Inzer JM. Arterial gene transfer of acidic fibroblast growth factor for therapeutic angiogenesis in vivo: critical role of secretion signal in use of naked DNA. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 470-479.
 32. Giordano FJ, Ping P, McKirnan MD, Nozaki S, DeMaria AN, Dillmann WH, Mathieu-Costello O, Hammond HK. Intracoronary gene transfer of fibroblast growth factor-5 increases blood flow and contractile function in an ischemic region of the heart. *Nat Med* 1996; 2: 534-539.
 33. McKirnan MD, Guo X, Waldman LK, Dalton N, Lai NC, Gao MH. Intracoronary gene transfer of fibroblast growth factor-4 increases regional contractile function and responsiveness to adrenergic stimulation in heart failure. *Cardiac and Vascular Regeneration* 2000; 1: 11-21.
 34. Hariawala MD, Horowitz JR, Esakof D, Sheriff DD, Walter DH, Keyt B, Isner JM, Symes JF. VEGF improves myocardial blood flow but procedure EDRF-mediated hypotension in porcine hearts. *J Surg Res* 1996; 63: 77-82.
 35. Baumgartner I, Rauh G, Pieczek A, Wuensch D, Magner M, Kearney M, Schainfeld R, Isner JM. Lower-extremity edema associated with gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor. *Ann Intern Med* 2000; 132: 880-884.
 36. Mazue G, Bertolero F, Jacob C, Sarmientos P, Roncucci R. Preclinical and clinical studies with recombinant human basic fibroblast growth factor. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 638: 329-340.
 37. Cooper LT, Hirsch AT, Regensteins JG, Casscells SW. A double-blind, placebo-controlled, phase II study of basic fibroblast growth factor in the treatment of intermittent claudication. *Circulation* 2000; 102: II-373.
 38. Lazarous DF, Shou M, Stiber JA, Dadhania DM, Thirumurti V, Hodge E, Unger EF. Pharmacodynamics of basic fibroblast growth factor: route of administration determines myocardial and systemic distribution. *Cardiovasc Res* 1997; 36: 78-85.
 39. Wolff JA, Ludtke JJ, Ascadi G, Williams P, Jani A. Long-term persistence of plasmid DNA and foreign gene expression in mouse muscle. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 363-369.
 40. Tsurumi Y, Takeshita S, Chen D, Kearney M, Rossow ST, Passeri J, Horowitz JR, Symes JF, Isner JM. Direct intramuscular gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor augments collateral development and tissue perfusion. *Circulation* 1996; 94: 3281-3290.
 41. Takeshita S, Isshiki T, Sato T. Increased expression of direct gene transfer into skeletal muscles observed after acute ischemic injury in rats. *Lab Invest* 1996; 74: 1061-1065.
 42. Kołsut P, Małeckki M, Żelazny P, Teresińska A, Religa Z, Janik P. Therapeutic angiogenesis of symptomatic coronary artery disease in no option patients. *Kardiolog Torakochir Pol* 2004; 1: 157-168.
 43. Ramakrishnan S, Kothari SS, Bahl VK. Stem cells and myocardial regeneration. *Indian Heart J* 2003; 55: 119-124.
 44. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, Rossi MI, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJ, Silva GV, Belem L, Vivacqua, Rangel FO, Esparcette R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JA, Mesquita ET, Willerson JT. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294-2302.
 45. Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J, Sanchez PL, Canizo C, Rabago G, Marti-Climent JM, Hernandez M, Lopez-Holgado N, Gonzalez-Santos JM, Martin-Luengo C, Alegria E. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 2012-2020.
 46. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, Schumichen C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45-46.

Komentarz

dr n. med. Zbigniew Juraszyński
I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii, Warszawa



Komentując artykuł, należy stwierdzić, że autorzy w przejrzysty, obszerny i nowoczesny sposób przedstawili istotny problem chorych ze skrajną postacią choroby wieńcowej, niekwalifikujących się do inwazyjnego leczenia za pomocą angioplastyki czy pomostowania chirurgicznego. Mimo ogromnego postępu i wielu nowych metod w kardiologii

interwencyjnej, stosowania genoterapii, czynników wzrostu czy komórek macierzystych, nie mamy w chwili obecnej pewnej i skutecznej metody dla pacjentów tzw. „no option”. Wyżej wymienione metody są ciągle jeszcze w początkowej fazie, a jedynie metoda TMLR (przeziętniowa rewaskularyzacja laserowa) jest wystarczająco przebadana, aby można było polecić ją tej grupie pacjentów.

Autorzy dokonując oceny metody TMLR, cytując przy tym wiele zagranicznych prac, nie wzięli pod uwagę, że Polska ma swoje własne osiągnięcia. Od 1997 r. w I Klinice Kardiologii Instytutu Kardiologii w Warszawie wykonywane są operacje z zastosowaniem lasera CO₂ wysokiej mocy. Wyniki tych zabiegów były publikowane.

Przy bardzo pozytywnej ocenie tego artykułu nie zgadzamy się tylko z tezą, że po TMLR nie ma zauważalnych klinicznych korzyści świadczących o tym, że jest ona skuteczną metodą leczenia chorych zdyskwalifikowanych od CABG i PCI.

W grupie 600 chorych operowanych w I Klinice Kardiologii Instytutu Kardiologii w Warszawie pacjenci dokonali subiektywnej oceny. 95% z nich uznało, że samopoczucie po operacji TMLR jest lepsze niż przed leczeniem, a tylko niespełna 5% oceniło, że nie czuje się lepiej po operacji.

Śmiertelność po roku od TMLR wynosiła 6%, po trzech latach niespełna 9%. Co prawda w pierwszym roku po operacji częstość incydentów wieńcowych wymagających hospitalizacji wynosiła 25%, ale nie wiązało się to z koniecznością interwencji. Po roku od TMLR średni czas wysiłku w teście wysiłkowym wynosił ponad siedem minut, a średnie zapotrzebowanie metaboliczne wzrosło do 7,5 METS. Konieczność ponownego leczenia inwazyjnego (PCI lub CABG) w przeciągu trzech lat wystąpiła u 5% pacjentów. Po trzech latach od leczenia operacyjnego prawie 50% pacjentów nie miało dolegliwości wieńcowych (klasa 0 CCS), a następnie 35% odczuwało je tylko przy dużych wysiłkach (I klasa CCS). Tylko 5% chorych odczuwało bóle wieńcowe przy niewielkich wysiłkach i w spoczynku. Ponad 80% pacjentów

nie odczuwało duszności wysiłkowej, a reszta pacjentów była nią ograniczana przy dużych wysiłkach.

Dodatkową zaletą tej metody jest to że u 3/4 pacjentów zostały wykonane pomosty do naczyń, które na podstawie koronarografii nie nadawały się do rewaskularyzacji.

Jak napisano w podręczniku Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego pod redakcją J. Camma, T. Luschera i P. Serruys'a, inwestycje na leczenie komórkami macierzystymi i na terapię genową w ostatnich latach jeszcze się nie zwróciły i nie zapowiada się, aby zwróciły się w ciągu najbliższych kilku lat. Natomiast na pewno inwestycja w aparat do TMLR przyniosła efekt w postaci poprawy jakości życia naszych 600 chorych w Polsce, jak i wielu setek pacjentów leczonych za granicą.

Komentarz

lek. med. Michał Zembala

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



Ostatnia dekada XX i początki XXI wieku to dla kardiologii i kardiouchirurgii czas szczególnie intensywnego rozwoju. Rosnące liczby zabiegów przezskórnej i chirurgicznej rewaskularyzacji, ale przede wszystkim zastosowanie nowych technik, materiałów i leków znalazły odzwierciedlenie w coraz lepszych wynikach leczenia.

Współczesnej kardiologii bardzo często udaje się zwolnić postęp choroby, jednak całkowite jej zahamowanie należy do rzadkości. Dlatego rośnie grupa pacjentów starszych, obciążonych dodatkowymi schorzeniami, dla których kolejne interwencje wiążą się z wyższym ryzykiem powikłań.

Praca dr Kozłowskiej dotyczy szczególnie trudnego tematu wykluczenia chorego z zabiegu rewaskularyzacji. Jest to decyzja trudna zarówno dla pacjenta (dla którego odmowa, nawet jeśli jest ona podyktowana jego bezpieczeństwem, jest zawsze odmową), jak i dla lekarza (który stoi przed wyborem alternatywnych sposobów leczenia).

Domeną nauki jest ciągłe szukanie lepszych rozwiązań. Koncepcja „wytworzenia” naczyń krwionośnych *de novo* lub skuteczna modyfikacja już istniejącej sieci naczyniowej w celu szybszej i skuteczniejszej ochrony zagrożonego niedokrwieniem obszaru mięśnia sercowego jest znana od lat. Od tego czasu badania eksperymentalne i kliniczne przypominają wyprawy w poszukiwaniu nowych łądów. Dokonawszy odkrycia, podróżnicy cumują żaglowce, stawiają szatały i gdy wszystko wygląda wspaniale... zostają zjedzeni przez hordę wygłodniałych tubylców, a ich rozrzucone na brzegu kości są przestroga dla ciągnących ich szlakiem naśladowców. Taki los spotkał po

części laserową rewaskularyzacją mięśnia sercowego, jak i terapię genową. Wyniki badań eksperymentalnych rozbudziły emocje i wyobraźnię klinicystów. Jednakże rezultaty pierwszych i kolejnych badań klinicznych były jednak bardziej niż rozczarowujące.

Nową nadzieją są komórki macierzyste, których potencjał regeneracyjny jest rzeczywiście imponujący. Celem jest wprowadzenie nieodróżnicowanych komórek do serca (chirurgicznie lub przezskórnie) i poprzez ich różnicowanie odtworzenie elementu kurczliwego mięśnia sercowego. Zostawiamy lasery za rufą, bo od sterburty mamy komórki embrionalne – totipotentne, ale jednocześnie postrzegane jako najbardziej teratogenne. Co więcej, ich pozyskanie wiąże się z szeregiem kontrowersji. Mioblasty – komórki satelitarne włókien mięśni szkieletowych – ulegają różnicowaniu do komórek mięśni poprzecznie prążkowanych, których odporność na niedokrwienie jest wielokrotnie większa niż komórek mięśnia sercowego. Największą ich wadą jest asynchronia z komórkami mięśnia sercowego. Z kolei komórki macierzyste pochodzenia szpikowego (jest ich całe mnóstwo) są łatwe do pozyskania, izolacji i hodowli. Ich liczba dramatycznie wzrasta po każdym incydencie sercowo-naczyniowym, sugerując mechanizm obronny organizmu. Jakie są wyniki pierwszych badań klinicznych? Przypominają one faunę oceanu – wszystko jest równie piękne, ale nie wszystko pływa.

Przed dziobem pojawia się zupełnie nowy łąd: *Cardiac Stem Cells* (CSCs) – komórki macierzyste pochodzenia sercowego. Wiemy, że istnieją, że biorą aktywny udział w homeostazie mięśnia sercowego, nieustannie repopulując starzejące się i ulegające apoptozie kardiomiocyty. Przeprowadzone (także przez nasze laboratorium) doświadczenia

na myszach, psach i owcach udowodniły ich dużą skuteczność w regeneracji uszkodzonego mięśnia sercowego. W najbliższej przyszłości należy więc oczekiwać pierwszych badań klinicznych, które zweryfikują ich skuteczność w znacznie trudniejszych niż doświadczalne warunkach. Być może już w niedługim czasie będziemy mogli z pełnym

przekonaniem zaproponować pacjentowi zupełnie nową, ale sprawdzoną, skuteczną i bezpieczną metodę leczenia.

Dobijamy do brzegu, stawiamy pierwsze osady. Czy są tu ludożercy? Zobaczymy.