



REDAKTOR DZIAŁU
 prof. dr hab. n. med.
 Jarosław Drożdż
 Regionalne Centrum
 Chorób Serca
 Szpital im S. Sterlinga
 Klinika Kardiologii
 Uniwersytet
 Medyczny w Łodzi

Zapobieganie niekorzystnej przebudowie komory lewej po zawale mięśnia sercowego

Tomasz Bochenek, Krystian Wita

I Katedra i Klinika Kardiologii
 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
 Górnośląskie Centrum Medyczne
 im. prof. Leszka Gieca

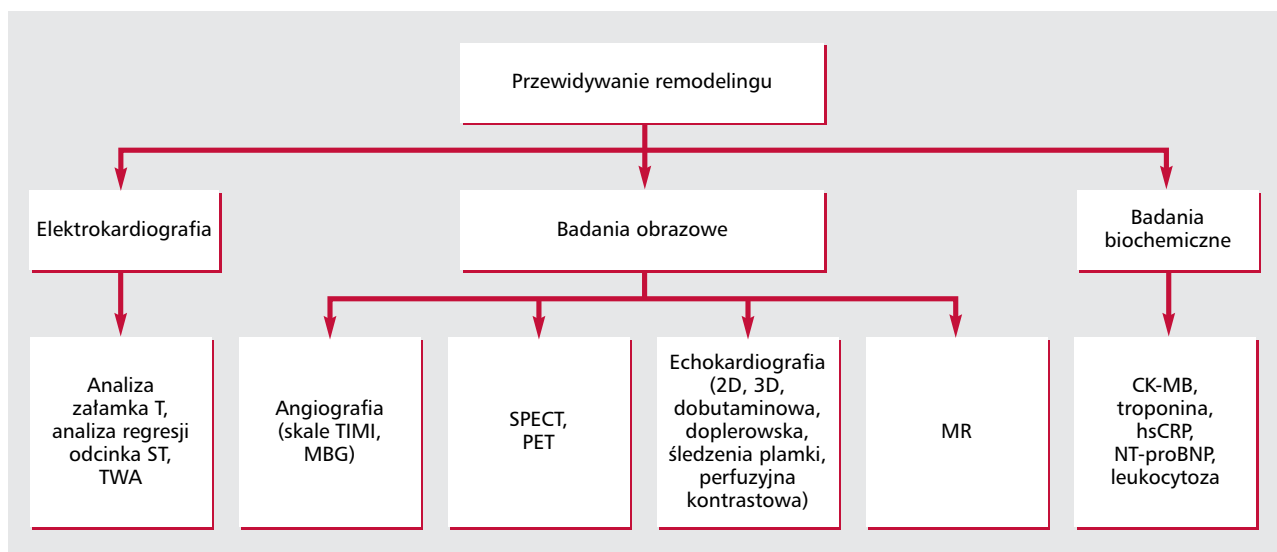
Adres do korespondencji
 I Katedra i Klinika Kardiologii
 SPSK nr 7 SUM w Katowicach
 ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice

Kardiologia po Dyplomie 2011; 10 (5): 58-62

Wprowadzenie

Niekorzystnym następstwem zawału mięśnia sercowego jest m.in. przebudowa lewej komory (left ventricular remodeling, LVR). Jej przyczyną jest utrata miocytów, która jawnie zaburza architekturę serca. Remodeling, będący skutkiem ekspansji zawału serca, został po raz pierwszy opisany w roku 1986 przez McKaya [1]. W ostatnich latach, przede wszystkim dzięki wdrożeniu wczesnej reperfuzji tętnicy dozawałowej, częstość niekorzystnej LVR się zmniejszyła, nadal jednak waha się w granicach 20-30% [2], a w przypadku zawału przedniej ściany serca osiąga częstość 40% [3]. Remodeling pozaawałowy nierzadko prowadzi do niewydolności serca, groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu, a w konsekwencji zwiększa ryzyko zgonu. Chorzy z pozaawałowym uszkodzeniem lewej komory, z jej rozstrzenią i gorszą funkcją skurczową reprezentują grupę największego ryzyka zagrożenia nagłym zgonem sercowym (sudden cardiac death, SCD) [4].

Przewidywanie niekorzystnej LVR po zawale serca to aktualny temat wielu publikacji oraz doniesień naukowych. Poszukiwany jest najskuteczniejszy parametr kliniczny, wskaźnik elektrokardiograficzny, badanie biochemiczne lub inne diagnostyczne, dzięki którym precyzyjnie potrafilibyśmy przewidzieć odległe zjawiska zachodzące w obrębie komory lewej. Optymalny byłby parametr, który przy wypisie ze szpitala mógłby prosto i niedrogo, a jednocześnie dokładnie wskazać najbardziej zagrożoną grupę pacjentów. Rycina 1 przedstawia badania, które mają zastosowanie w przewidywaniu rozwoju niekorzystnej przebudowy lewej komory u chorych po zawale z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Stratyfikacja pacjentów przy wypisie ze szpitala ma na celu wyodrębnienie grupy chorych największego ryzyka, która zgodnie z aktualnymi zaleceniami towarzyszt kardiologicznych będzie poddana optymalnemu leczeniu farmakologicznemu. Pacjenci muszą być jednak częściej poddawani ambulatoryjnej kontroli kardiologicznej, z uwzględnieniem szczególnie badania echokardiograficznego. U chorych dużego ryzyka pozwoli ono odpowiednio wcześniej wskazać pacjentów, którym można zaproponować implanta-



RYCINA 1

Przewidywanie remodelingu pozawałowego. TWA – naprzemienność załamka T.

cję kardiowertera-defibrylatora lub układu resynchronizującego zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego.

Zapobieganie niekorzystnej przebudowie komory lewej

Pacjenci z grupy uznanej za zagrożoną remodelingiem powinni być poddawani regularnej ambulatoryjnej kontroli kardiologicznej, ze szczególnym uwzględnieniem prewencji niewydolności serca. Chorym można zaproponować programy edukacyjne, np. wykłady lub spotkania, poświęcone tematyce zapobiegania niewydolności serca oraz rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego. Postępowanie bezwzględnie powinno obejmować poradnictwo dotyczące stylu życia, w tym zakazu palenia tytoniu i nadużywania alkoholu, konieczności regularnych pomiarów ciśnienia tętniczego krwi, ścisłej kontroli masy ciała, diety bogatej w warzywa i ubogiej w tłuszcze, stosowania szczepień ochronnych oraz umiarkowanej aktywności fizycznej. Taglieri i wsp. [5] wykazali korzystny wpływ ćwiczeń aerobowych, m.in. aerobiku, u pacjentów z dysfunkcją skurczową komory. Autorzy wiążą to z korzyst-

nym oddziaływaniem na komórki śródbłonna oraz z poprawą mikokrażenia.

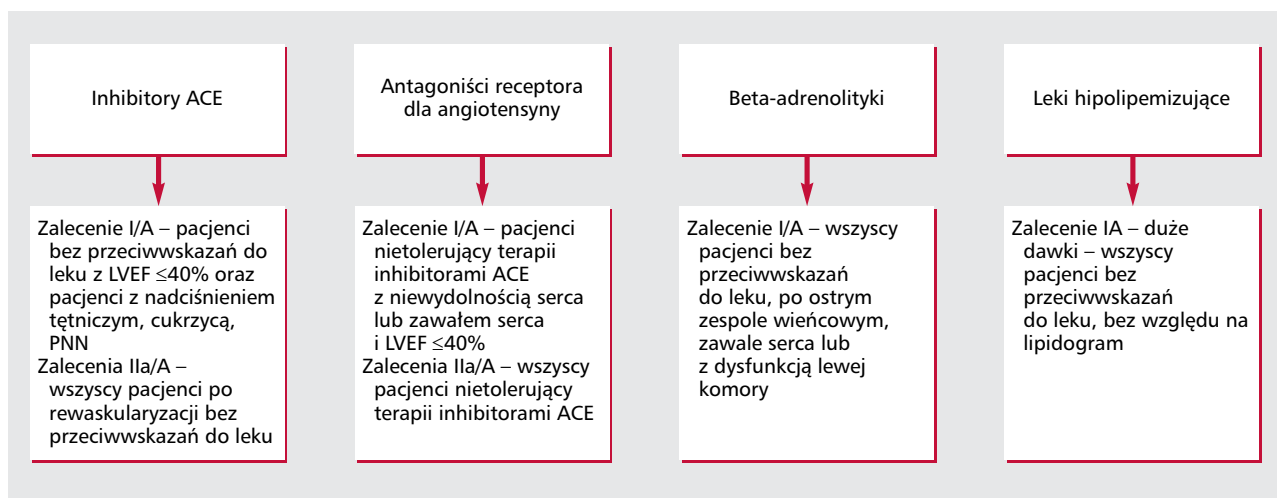
Chorzy zagrożeni remodelingiem powinni być objęci badaniami przesiewowymi w celu wykluczenia współistnienia cukrzycy. Należy uświadomić im, że leczenie nie ma na celu przyniesienia natychmiastowych efektów, a ukierunkowane jest na odległe działanie.

Obecnie stosowana farmakoterapia w zapobieganiu niekorzystnej przebudowie komory lewej

Aktualny stan wiedzy nie pozwala jeszcze stworzyć farmakoterapii poświęconej wyłącznie zapobieganiu wystąpienia potencjalnie niekorzystnej przebudowy lewej komory u chorych po zawale mięśnia sercowego. W świetle dostępnych wyników badań grupy leków zalecanych w zapobieganiu remodelingowi mają również zastosowanie w prewencji wtórnej incydentów wieńcowych chorych po zawale serca. Na podstawie wielośrodkowych badań udowodniono korzystne działanie takich leków, jak: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensynowego, inhibitory aldosteronu

TABELA 1 Leki zapobiegające niewydolności serca

Grupa lekowa	Badania kliniczne potwierdzające skuteczność grupy leków
Inhibitory konwertazy angiotensyny	SAVE, HOPE, AIRE, TRACE, SOLVD, VALIANT
Antagoniści receptora dla angiotensyny	Val Heft, VALIANT
Beta-adrenolityki	Capricorn, US carvedilol Study, CIBIS II, MERIT HF
Antagoniści aldosteronu	EPHESUS, RALES
Statyny	4S, LIPID, Heart Protection Study



RYCINA 2

Zalecenia farmakologiczne u pacjentów po rewaskularyzacji według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2010 roku. ACE – konwertaza angiotensyny, PNN – przewlekła niewydolność nerek.

i beta-adrenolityki. Może mniej doceniona, ale ważna jest również rola statyn. Badania kliniczne potwierdzające skuteczność wymienionych leków przedstawiono w tabeli 1. Rycina 2 określa klasy zaleceń dla poszczególnych leków u pacjentów poddanych rewaskularyzacji, zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z roku 2010.

Zapobieganie remodelingowi: nowe leki i metody – badania kliniczne

NOWOCZESNA FARMAKOTERAPIA

Nowymi lekami działającymi w zakresie szlaku renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) są niepeptydowe leki blokujące reninę. Jednym z nich jest np. aliskiren, którego skuteczność w badaniach laboratoryjnych wykazał Westermann [6], natomiast Benedetto udowodnił w badaniu u pacjentów po CABG [7]. Niestety wyniki ogłoszonego na kongresie ACC w Atlancie badania ASPIRE, jednego z podbadanych analizy ASPIRE HIGHER, przeprowadzone na populacji 820 pacjentów, nie są już tak jednoznaczne i zachęcające do stosowania aliskirenu w prewencji przebudowy lewej komory [8].

Obecnie coraz większym zainteresowaniem cieszy się bezpośrednie blokowanie aldosteronu w prewencji remodelingu. Huang i wsp. zasugerowali, że hamowanie produkcji aldosteronu w ośrodkowym układzie nerwowym ma znaczenie dla remodelingu serca. Podawali oni po podwiązaniu tętnicy zstępującej przedniej bezpośrednio do komór mózgu szczura lek o akronimie FAD286 bezpośrednio blokujący produkcję aldosteronu i wykazali zmniejszenie remodelingu i włóknienia serca. Okazało się, że zahamowanie syntazy aldosteronu skutkowało aż 30% poprawą funkcji LK w obserwacji odległej [9].

Rolę tlenu azotu odkryto podczas badań nad metabolizmem azotanów – stało się to punktem zwrotnym w na-

ukach medycznych. Znaczenie endogennie wytwarzanego tlenu azotu (NO) w regulacji napięcia ścian naczyń w różnych stanach chorobowych oraz rola śródbłonna są cały czas przedmiotem intensywnych badań. Obecnie uważa się, że NO jest jednym z głównych endogennych neuroprzekazników. Nowym podejściem do zapobiegania remodelingowi jest lek o akronimie AVE9488 zwiększający aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (e-NOS) i produkcji NOS. Dotychczas udowodniono jego korzystne działanie jedynie na szczurach, którym lek podawano doustnie [10]. Również lek o akronimie KMUP 3, czyli substancja otwierająca kanały potasowe regulowane przez ATP, zwiększając ekspresję e-NOS, wykazała korzystne działanie zapobiegające remodelingowi po zawałe u szczurów [11]. Gdyby udało się opracować doustną postać leków stymulujących tlenek azotu u ludzi, byłoby to zapewne krok milowy w prewencji niekorzystnych następstw zawału serca.

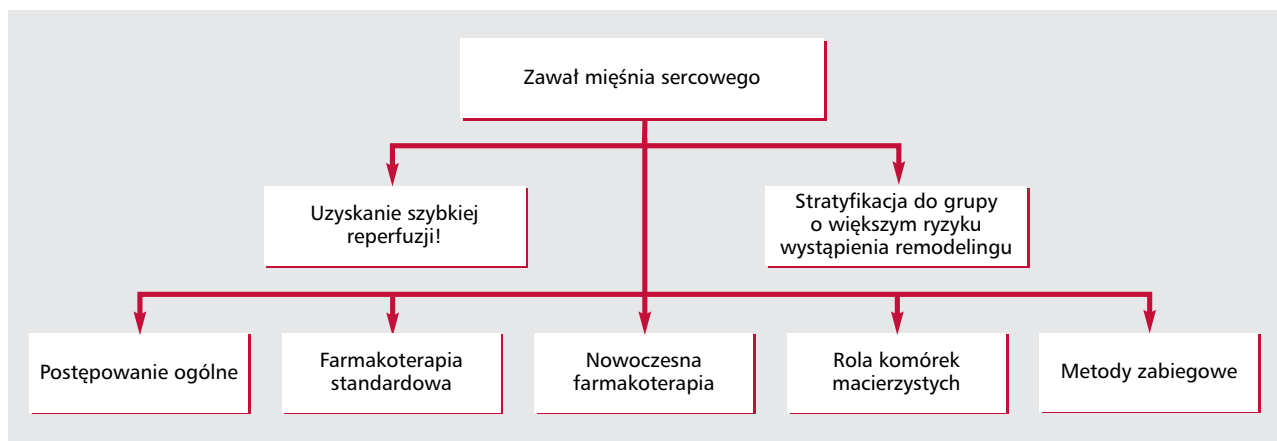
W październiku 2010 roku grupa badaczy z Finlandii wykazała laboratoryjnie korzystne działanie doustnej postaci levosimendanu, leku uwrażliwiającego komórki wapniowe na hamowanie rozwoju remodelingu pozawałowego [12]. W tym samym roku wykazano, że także aktywny metabolit tego leku o nazwie OR-1896 może zapobiegać pozawałowej niewydolności serca oraz przebudowie komory w modelu eksperymentalnym [13].

Innym lekiem, który można stosować w prewencji niekorzystnej przebudowy lewej komory, jest erythropoetyna. Jest ona cytokiną, regulatorem powstawania kolonii układu czerwono krwinkowego. Oprócz tego działa również cytoprotekcyjnie i dotyczy to zarówno tkanek mięśni gładkich, jak i miokardium. Jedno z pierwszych doniesień o potencjalnej cytoprotekcyjnej roli erythropoetyny dla miokardium pochodzi z roku 2003 [14]. Nie do końca poznano mechanizm jej działania. Podejrzewano, że hamuje ona apoptozę i proces zapalny oraz stymuluje neorewaskularyzację. W badaniach eksperymentalnych w wyniku terapii erythropoetyną przed, w cza-

TABELA 2 Zastosowanie komórek szpiku kostnego u osób po zawale mięśnia sercowego

Badania randomizowane dotyczące zastosowania dowieńcowego komórek szpiku kostnego u osób po zawale serca

BOOST, REPAIR-AMI, ASTAMI, TOPCARE-AMI

**RYCINA 3**

Proponowany schemat postępowania z pacjentem po zawale mięśnia sercowego.

się i tuż po okluzji tętnicy dozawałowej obserwowano zmniejszenie rozmiaru zawału serca, poprawę funkcji poniedokrwiennej serca i w wielu przypadkach wygaszenie procesu remodelingu. Niestety w badaniach klinicznych erytropoetyna nie wykazała już takich korzyści. Ogłoszone wyniki badania HEBE III na kongresie ESC oraz badania REVEAL na kongresie AHA 2010 nie były obiecujące dla stosowania erytropoetyny w zapobieganiu niekorzystnych następstw po zawale.

Metaloproteinazy macierzy (MMP) to rodzina zależnych od cynku enzymów proteolitycznych, które zapoczątkowują rozpad macierzy pozakomórkowej i przebudowę lewej komory. W modelach zwierzęcych i badaniach na ludziach udowodniono, że zwiększenie aktywności metaloproteinaz jest związane z przebudową serca. Zarówno stężenie, jak i aktywność MMP są zwiększone po zawale serca [15]. Inhibitory MMP zapobiegają przebudowie w modelach eksperymentalnych zawału i niewydolności serca. Jednak w badaniu II fazy PREMIER wykazano, że leczenie inhibitorem MMP o akronimie PG-116800 wdrożone 48 godzin po zawale i kontynuowane przez kolejne 90 dni nie wpływa znacznie na niekorzystną przebudowę lewej komory i odległe wyniki kliniczne [16]. Prezentowana analiza poddała w wątpliwość wartość inhibitora metaloproteinazy w prewencji przebudowy lewej komory.

W prewencji remodelingu ważna jest walka z apoptozą miocytów. Podejmuje się próby bezpośredniego hamowania śmierci komórek miokardium. *Nix* to najczęściej badany gen śmierci miokardium. Prowadzi on do apoptozy miocytów dzięki stymulacji uwalniania cytochromu aktywującego kaspazę. Jednak po zawale serca to proapoptotyczny czynnik BNIP 3 odgrywa główną rolę. BNIP 3 i *Nix* stymulują programowaną śmierć komórki [17]. W 2007 roku wykazano, że supresja BNIP3 u myszy

po zawale znacznie mniejsza częstość występowania remodelingu. W innym badaniu ablacja genetyczna *NIX* zapobiegała remodelingowi [18]. Badania nad genami śmierci to ważny kierunek dla zapobiegania niekorzystnemu zjawisku przebudowy.

KOMÓRKI MACIERZyste

Mówiąc o nowoczesnym podejściu do prewencji remodelingu, należy wspomnieć o roli hemopoetycznych komórek pnia. Trwają badania naukowe nad wykorzystaniem embrionalnych komórek pnia w regeneracji pozawałowej. Niezwykła plastyczność tych komórek sprawia, że często nazywane są „reperatorami” serca. Tabela 2 wymienia dotychczasowe randomizowane badania nad zastosowaniem komórek szpiku kostnego w regeneracji serca. Całkiem nowym podejściem do regeneracji mięśnia sercowego jest także „przeprogramowywanie” fibroblastów do kardiomiocytów opisywane niedawno przez Murry’ego i wsp. w *New England Journal of Medicine* [19].

METODY KARDIOCHIRURGICZNE

Jedną z metod zapobiegania progresji remodelingu jest mechaniczne zmniejszenie jamy komory lewej. Korzystny rezultat tego typu operacji wykazano w badaniu przeprowadzonym przez badaczy grupy Restore wśród pacjentów operowanych w latach 1998-2000 [20]. Niestety wyniki opublikowanego dużego wieloośrodkowego badania STITCH wykazały, że rekonstrukcja lewej komory u pacjentów z małą frakcją wyrzutową poddanych CABG, mimo znacznego zmniejszenia jej objętości, nie miała wpływu na występowanie objawów i ponownych hospitalizacji czy zgonu [21].

Korzystna wydaje się rekonstrukcja zastawki mitralnej w zapobieganiu progresji remodelingu. Już na wcze-

snym etapie zawału niedokrwienna niedomykalność zastawki mitralnej może być czynnikiem predykcyjnym remodelingu [22]. Borger i wsp. uważają, że operacja naprawcza zastawki powinna być wykonywana, by poprawić wydolność i wydłużyć przeżycie [23]. W innych badaniach wykazano, że operacja naprawcza zastawki u pacjentów z dysfunkcją umiarkowaną lub ciężką może ograniczać dalsze postępowanie remodelingu serca [24]. Ostateczna rola metod kardiologicznych w zapobieganiu zmian geometrii mięśnia sercowego po zawale serca wciąż nie jest ostatecznie ustalona.

Podsumowanie

Badania nad optymalnymi sposobami prewencji zjawiska przebudowy komory lewej po zawale serca trwają i są niezmienne istotne. Należy mieć nadzieję, że wraz z dynamicznym rozwojem metod przewidywania przyczynią się one do lepszego i skuteczniejszego leczenia pacjentów po przeżytym zawale mięśnia sercowego.

Na rycinie 3 zaproponowano model postępowania z pacjentem po zawale.

Piśmiennictwo

- McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986; 74 (4): 693-702.
- Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002; 106 (18): 2351-7.
- Main ML, Hannen MN, Kusnetzky LL, et al. Myocardial contrast echocardiographic estimates of infarct size predict likelihood of left ventricular remodeling after acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19 (1): 64-70.
- St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107 (20): 2577-82.
- Taglieri C, Lombardo E, Feola M. Prevention of left ventricular remodeling after myocardial infarction: efficacy of physical training]. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 70 (2): 51-8.
- Westermann D, Savvatis K, Schultheiss HP, et al. Rational of the use of aliskiren in hypertension and beyond. *Minerva Cardioangiol* 2009; 57 (6): 761-72.
- Benedetto U, Melina G, Roscitano A, et al. Abstract 20766: Direct Renin Inhibition With Aliskiren Promotes Left Ventricular Reverse Remodelling After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation* 2010; 122: A20766.
- Solomon S, Hee Shin S, Shah A, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with left ventricular dysfunction: ASPIRE ACC 2010; Abstract 3019-10.
- Huang BS, White RA, Ahmad M, et al. Central infusion of aldosterone synthase inhibitor attenuates left ventricular dysfunction and remodelling in rats after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2009; 81 (3): 574-581.
- Frantz S, Adamek A, Fraccarollo D, et al. The eNOS enhancer AVE 9488: a novel cardioprotectant against ischemia reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2009; 104 (6): 773-9.
- Liu CP, Yeh JL, Wu BN, et al. KMUP-3 attenuates ventricular remodelling after myocardial infarction through eNOS enhancement and restoration of MMP-9/TIMP-1 balance. *Br J Pharmacol* 2011; 162 (1): 126-35.
- Biala A, Martonen E, Kaheinen P, et al. Levosimendan improves cardiac function and survival in rats with angiotensin II-induced hypertensive heart failure. *Hypertens Res* 2010; 33 (10): 1004-11.
- Louhelainen M, Merasto S, Finckenberg P, et al. Effects of the calcium sensitizer OR-1896, a metabolite of levosimendan, on post-infarct heart failure and cardiac remodelling in diabetic Goto-Kakizaki rats. *Br J Pharmacol* 2010; 160 (1): 142-52.
- Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin: cytoprotection in vascular and neuronal cells. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2003; 3 (2): 141-154.
- Liu P, Sun M, Sader S. Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006; 22 Suppl B: 25B-30B. Review 16.
- Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (1): 15-20.
- Gálvez AS, Brunskill EW, Marreez Y, et al. Distinct pathways regulate proapoptotic Nix and BNip3 in cardiac stress. *J Biol Chem* 2006; 281 (3): 1442-8.
- Diwan A, Wansapura J, Syed FM, et al. Nix-mediated apoptosis links myocardial fibrosis, cardiac remodeling, and hypertrophy decompensation. *Circulation* 2008; 117 (3): 396-404.
- Murry CE, Pu WT. Reprogramming fibroblasts into cardiomyocytes. *N Engl J Med* 2011; 364 (2): 177-8.
- Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley A, et al. RESTORE Group. Surgical ventricular restoration: the RESTORE Group experience. *Heart Fail Rev* 2004; 9 (4): 287-97.
- Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE et al. STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360 (17): 1705-17.
- Wita K, Berger-Kuczka A, Filipecki A, et al. Predictive value of ischemic mitral regurgitation during the acute phase of ST elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention for left ventricular remodeling in long-term follow-up. *Coron Artery Dis* 2010; 21 (6): 325-9.
- Borger MA, Alam A, Murphy PM, et al. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann Thorac Surg* 2006; 81 (3): 1153-61.
- Badhwar V, Bolling SF. Mitral valve surgery in the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14 (2): 133-6.