

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Marek Grygier

**Rola adenozy w zapobieganiu
niedokrwiennie-reperfuzyjnemu uszkodzeniu mięśnia sercowego
u chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST
leczonych pierwotną angioplastyką tętnic wieńcowych**

Poznań 2013

Tytuł angielski:

Effect of adenosine in the prevention of ischemia-reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation treated with primary percutaneous coronary angioplasty

Recenzent

Prof. zw. dr hab. med. Stefan Grajek

Redaktor techniczny

Grażyna Dromirecka

Skład, łamanie i projekt okładki

Bartłomiej Wąsiel

© Copyright by Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2013

© Copyright by Bartosz Bilski, Poznań 2013

ISBN 978-83-7597-203-0

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań

Ark. wyd. 7,0. Ark. druk. 9,5.
Format A4. Zam. nr 79/13
Druk ukończono w maju 2013 r.

www.wydawnictwo.ump.edu.pl

*Moim Rodzicom
oraz Asi, Łukaszowi i Agnieszce, bo oni nadają sens mojemu życiu*

Spis treści

Wykaz skrótów	7
1. Wstęp	9
1.1. Wprowadzenie	9
1.2. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST – strategia leczenia reperfuzyjnego	10
1.3. Niedokrwiennie-reperfuzyjne uszkodzenie mięśnia sercowego w ostrym zawałe mięśnia sercowego leczonym metodą pierwotnej angioplastyki.	11
1.4. Metody oceny perfuzji na poziomie tkankowym	12
1.5. Współcześnie stosowane metody zmniejszające ryzyko wystąpienia zaburzeń perfuzji	13
1.6. Przesłanki teoretyczne uzasadniające stosowanie adenozyyny w prewencji niedokrwiennie-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego	14
1.7. Zastosowanie adenozyyny w prewencji niedokrwiennie-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego – model zwierzęcy	15
1.8. Zastosowanie adenozyyny w prewencji niedokrwiennie-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego – badania kliniczne.	16
1.9. Inne metody zapobiegania niedokrwiennie-reperfuzyjnemu uszkodzeniu mięśnia sercowego – spojrzenie w przyszłość	19
2. Cel badań	20
3. Metodyka badań	21
4. Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy	22
4.1. Publikacja I	23
4.2. Publikacja II	26
4.3. Publikacja III.	29
4.4. Publikacja IV.	32
5. Podsumowanie i wnioski.	34
7. Piśmiennictwo	35

Wykaz publikacji

Publikacja I.

Araszkiewicz A, Lesiak M, Grajek S, Prech M, Grygier M, Mularek-Kubzdela T, Cieśliński A. Effect of microvascular reperfusion on prognosis and left ventricular function in anterior wall myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2007; 114(2): 183–187 39

Publikacja II.

Grygier M, Araszkiewicz A, Lesiak M, Janus M, Kowal J, Skorupski W, Pyda M, Mitkowski P, Grajek S. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2011; 107(8): 1131–1135. 47

Publikacja III.

Grygier M, Araszkiewicz A, Lesiak M, Grajek S. Effect of new method of intracoronary adenosine injections during primary percutaneous coronary intervention on microvascular reperfusion injury – clinical outcome and 1-year follow-up. *Cardiology.* 2013; 124: 199–206 55

Publikacja IV.

Grygier M, Araszkiewicz A, Lesiak M, Grajek S. Role of adenosine as an adjunct therapy in the prevention and treatment of non-reflow phenomenon in acute myocardial infarction with ST segment elevation: review of the current data. *Kard Pol.* 2013; 71(2): 115–120 65

Wykaz skrótów

ACEI	(ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>) inhibitory konwertazy angiotensyny
ChNS	choroba niedokrwienna serca
CK	(ang. <i>Creatine Kinase</i>) – kinaza kreatynowa
CKMB	frakcja MB kinazy kreatynowej
EDV	(ang. <i>End-Diastolic Volume</i>) – objętość końcowo-rozkurczowa
EF	(ang. <i>Ejection Fraction</i>) – frakcja wyrzutowa lewej komory
ESV	(ang. <i>End-Systolic Volume</i>) – objętość końcowo-skurczowa
IABP	(ang. <i>Intraaortic Balloon counterpulsation</i>) – kontrapulsacja balonowa
IRI	(ang. <i>Ischemia-Reperfusion Injury</i>) – uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne
LAD	(ang. <i>Left Anterior Descending artery</i>) – tętnica zstępująca przednia
LCX	(ang. <i>Left Circumflex artery</i>) – tętnica okalająca
MACE	(ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>) – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MBG	(ang. <i>Myocardial Blush Grade</i>) – skala oceniająca zmatowienie miocardium
NSTEMI	(ang. <i>Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction</i>) zawał serca bez uniesienia odcinka ST
OZW	ostry zespół wieńcowy
PCI	(ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>) – angioplastyka naczyń wieńcowego
RCA	(ang. <i>Right Coronary Artery</i>) – prawa tętnica wieńcowa
STEMI	(ang. <i>ST-segment Elevation Myocardial Infarction</i>) zawał serca z uniesieniem odcinka ST
SV	(ang. <i>Stroke Volume</i>) – objętość wyrzutowa
TFC	(ang. <i>TIMI Frame Count</i>) – skala oceniająca przepływ TIMI w oparciu o liczenie klatek
TIMI	(ang. <i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>) – skala przepływu w naczyniu wieńcowym
VF	(ang. <i>Ventricular Fibrillation</i>) – migotanie komór
VT	(ang. <i>Ventricular Tachycardia</i>) – częstoskurcz komorowy

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest pojęciem szerokim, obejmującym wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na ich patomechanizm. Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych. Obecny podział choroby wieńcowej uwzględnia zarówno jej postacię stabilne (dławica piersiowa stabilna, sercowy zespół X, dławica piersiowa związana z mostkami mięśniowymi) jak i ostre zespoły wieńcowe.

Ostry zespół wieńcowy (OZW) jest kliniczną manifestacją krytycznej fazy choroby wieńcowej. Już ponad 2600 lat p.n.e., na papyrusach znalezionych w Egipcie, zapisano, że chorzy z ostrym bólem w klatce piersiowej obarczeni są wysokim ryzykiem zgonu. We współczesnej kardiologii pojęcia ostry zespół wieńcowy używa się do określenia zaostrzeń choroby wieńcowej, przebiegających z lub bez martwicy komórek mięśnia sercowego. Objawy kliniczne OZW są wynikiem pęknięcia blaszki miażdżycowej z wytworzeniem zakrzepu, embolizacji obwodowej oraz różnego stopnia ograniczeń perfuzji mięśnia sercowego. Całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej, przy braku krążenia obocznego, powoduje zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub rzadziej, bez jego uniesienia (NSTEMI). Przejściowe lub częściowe zamknięcie światła naczynia wieńcowego może również prowadzić do martwicy komórek mięśniowych. Jest ona skutkiem embolizacji obwodowej elementami zakrzepu lub fragmentami blaszki miażdżycowej, może być również wynikiem zmian napięcia naczyniowego. Uważa się, iż uwolnienie czułych wskaźników martwicy mięśnia sercowego (troponin) upoważnia do rozpoznania zawału serca NSTEMI. Jeżeli nie stwierdza się wzrostu wskaźników martwicy, po przeprowadzeniu szczegółowej diagnostyki różnicowej, można postawić rozpoznanie dławicy piersiowej niestabilnej.

W warunkach klinicznych rozpoznanie OZW jest początkowo rozpoznaniem roboczym, które w oparciu o wyniki kolejno wykonywanych badań EKG oraz wskaźników biochemicznych ulega weryfikacji. Podejmowane działania terapeutyczne opierają się jednakże na ocenie odcinka ST w wyjściowym elektrokardiogramie.

1.2. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST – strategia leczenia reperfuzyjnego

Najczęstszą przyczyną zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) jest powstanie zakrzepu zamykającego jedną z tętnic wieńcowych, odpowiadającego za 80–90% wszystkich przypadków. Typową przyczyną wytworzenia zakrzepu jest pęknięcie lub erozja blaszki miażdżycowej prowadząca do ekspozycji czynników prokoagulacyjnych zawartych w blaszce, co stymuluje miejscową produkcję trombiny i agregację płytek. Martwica mięśnia sercowego zaczyna się rozwijać w ciągu 15–30 minut od ustania przepływu krwi i postępuje od warstwy podwierzdziowej do nasierdziowej. Czas, w jakim dochodzi do martwicy, zależy od średnicy zamkniętego naczynia, obszaru zaopatrywanego przez zamknięte naczynie oraz od obecności krążenia obocznego [1].

Ocenia się, iż około 1/3 chorych na zawał serca to chorzy ze STEMI. Polskie dane wskazują, iż w naszym kraju każdego roku łącznie hospitalizuje się około 50 000 chorych ze STEMI [1].

Celem leczenia chorych ze STEMI jest przywrócenie przepływu krwi przez tętnicę nasierdziową odpowiedzialną za zawał i przywrócenie perfuzji mięśnia sercowego. Wykonana w porę reperfuzja zagrożonego obszaru mięśnia jest najskuteczniejszą drogą do przywrócenia równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen a jego dostarczaniem do mięśnia sercowego. Szybkie odtworzenie przepływu krwi może ograniczyć obszar uszkodzenia mięśnia sercowego rozwijający się po zamknięciu naczynia [2].

U wszystkich chorych ze STEMI powinno się jak najwcześniej zastosować leczenie reperfuzyjne uwzględniając wskazania i przeciwwskazania. Wybierając metodę takiego leczenia, należy rozważyć czas od wystąpienia dolegliwości, czas potrzebny na przewiezienie chorego do pracowni wykonującej zabiegi pierwotnej angioplastyki czy wreszcie ryzyko krwawienia związane z ewentualnym leczeniem fibrynolitycznym [2].

Leczenie reperfuzyjne (PCI lub fibrynoliza) jest wskazane u wszystkich chorych z utrzymującym się bólem w klatce piersiowej trwającym poniżej 12 godzin i przetrwalnym uniesieniem odcinka ST. Metodą preferowaną jest obecnie pierwotna PCI pod warunkiem, że może być wykonana najszybciej jak to możliwe, przez doświadczony zespół w czasie do 2 godzin od pierwszego kontaktu medycznego w każdym przypadku STEMI, a poniżej 90 minut u chorych zgłaszających się do 2 godzin od początku objawów, z rozległym zawałem serca i o małym ryzyku krwawienia. Leczenie reperfuzyjne (zwłaszcza PCI) należy także rozważyć w przypadku, gdy objawy podmiotowe zawału pojawiły się po ponad 12 godzinach, a utrzymują się kliniczne lub elektrokardiograficzne objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. Leczenie fibrynolityczne wewnątrzszpitalne zaleca się tylko wtedy, gdy nie można wykonać pierwotnej PCI w zalecanym czasie i nie ma do niego przeciwwskazań [2]. Osobnym zagadnieniem wydaje się przedszpitalne leczenie fibrynolityczne, które może być alternatywną strategią postępowania w wybranych grupach chorych [2, 3].

Rutynowe wszczepianie stentów (w tym uwalniających lek antyproliferacyjny) u pacjentów ze STEMI zmniejsza potrzebę ponownej rewaskularyzacji tętnicy dozawałowej, ale w porównaniu z pierwotną angioplastyką bez implantacji stentu nie zmniejsza istotnie ryzyka zgonu lub ponownego zawału. Aktualnie, jako uzupełnienie pierwotnej angioplastyki wieńcowej, na szeroką skalę wprowadza się do praktyki klinicznej manualną trombektomię aspiracyjną, a także nowoczesne, szybko działające leki przeciw płytkowe i przeciwzkrzepowe, których zastosowanie poprawia jeszcze bardziej efektywność leczenia reperfuzyjnego [2].

Pierwotna PCI, w porównaniu z wewnątrzszpitalnym leczeniem fibrynolitycznym, wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań krwotocznych, skuteczniej przywraca drożność tętnicy dozawałowej oraz wiąże się z mniejszym ryzykiem ponownego zamknięcia tętnicy, poprawą czynności lewej komory, a przede wszystkim z lepszym rokowaniem, co wykazano w kilku badaniach [4, 5].

Za skutecznym leczeniem reperfuzyjnym przemawia szybkie ustępowanie objawów klinicznych. W koronarografii stwierdza się przywrócenie przepływu TIMI 3 w tętnicy dozawałowej oraz uzyskanie odpowiedniej perfuzji mięśnia sercowego w obszarze zaopatrywanym przez tę tętnicę (stopień 3 w skali MBG). Kryterium elektrokardiograficznym skutecznego leczenia reperfuzyjnego jest uzyskanie zmniejszenia wyjściowego uniesienia odcinka ST o $\geq 50\%$ w odprowadzeniu z jego największym uniesieniem lub rezolucja sumy uniesień odcinka ST o $\geq 50\%$ lub $\geq 70\%$ w stosunku do zapisu wyjściowego. Oceny takiej należy dokonać po 60–90 minutach od wdrożenia terapii [2, 6, 7, 8].

1.3. Niedokrwiennie-reperfuzyjne uszkodzenie mięśnia sercowego w ostrym zawałe mięśnia sercowego leczonym metodą pierwotnej angioplastyki

Skuteczna terapia reperfuzyjna i przywrócenie przepływu krwi w tętnicy dozawałowej może w niektórych przypadkach doprowadzić paradoksalnie do dalszego uszkodzenia mięśnia sercowego. Zjawisko to nazywane uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym (IRI – *Ischemia-Reperfusion Injury*) może znacznie zredukować korzystne efekty leczenia reperfuzyjnego. Gwałtowny napływ krwi do wcześniej niedokrwionego obszaru uruchamia bowiem szereg mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do nasilenia martwicy miocytów nadal żywotnych na końcu trwania okresu niedokrwienia oraz do poszerzenia strefy zawałowej [9, 10, 11]. Ocenia się, że IRI jest odpowiedzialne nawet za około 50% ostatecznego obszaru zawału [12]. Dlatego już prawie 30 lat temu Braunwald nazwał reperfuzję „mieczem obosiecznym” (*double-edged sword*) [13].

Uszkodzenie mikrokrażenia jest istotną przyczyną braku oczekiwanej skuteczności leczenia reperfuzyjnego [14, 15, 16, 17, 18]. Reperfuzja wydaje się być kluczowym czynnikiem spustowym odpowiedzialnym za indukowanie strukturalnych i czynnościowych zmian w naczyniach wieńcowych po okresie niedokrwienia. Mechanizmy odpowiedzial-

ne za nieprawidłową perfuzję tkankową są wieloczynnikowe i nie w pełni rozumiane [14, 15, 16, 17, 18, 19]. Czopowanie mikrokrążenia leukocytami (*leukocyte plugging*), agregacja płytek, destrukcja endotelium wtórna do aktywacji leukocytów oraz mikrozatory skrzepliną i fragmentami blaszki miażdżycowej mogą odgrywać istotną rolę jako czynniki mechaniczne. Niektóre substancje uwalniane z płytek krwi (serotonina, tromboksan A₂, czynnik aktywujący płytki), leukocytów (leukotrieny), endotelium (endotelina-1), układu współczulnego (norepinefryna) czy nerek (renina i angiotensyna II) mogą także powodować wazokonstrykcję przyczyniając się do upośledzenia perfuzji tkankowej. Badania eksperymentalne wskazują ponadto na obstrukcję mikrokrążenia elementami komórkowymi, zwłaszcza leukocytami i płytkami krwi, w modelu zwierzęcym reperfuzyj. Aktywowane leukocyty również odgrywają istotną rolę w upośledzaniu perfuzji tkankowej poprzez mechaniczną obstrukcję drobnych naczyń, rozrywanie połączeń komórek endotelium wyściełających mikrokrążenie, a także uwalnianie cytotoksycznych enzymów proteolitycznych i wolnych rodników. Spazm mikronaczyniowy indukowany obecnością silnych substancji o właściwościach wazokonstrykcyjnych w łożu naczyniowym może dodatkowo przyczyniać się do upośledzenia perfuzji tkankowej [14, 15, 16, 17, 18, 19].

Wystąpienie oraz nasilenie uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego stały się przedmiotem wielu kontrowersji. Wynikały one z braku możliwości dokładnej oceny progresji martwicy *in vivo* w okresie przejścia od niedokrwienia do reperfuzyj. Najbardziej przekonującym sposobem udowodnienia istnienia uszkodzenia reperfuzyjnego jest wykazanie, iż można zmniejszyć wielkość zawału mięśnia sercowego za pomocą interwencji zastosowanej w momencie rozpoczęcia reperfuzyj [9]. Postulowano, że istnieje kilka strategii postępowania, które mogą zmniejszyć uszkodzenie mięśnia sercowego. Badania w tej dziedzinie zostały ostatnio zintensyfikowane na skutek odkryć nowych potencjalnych możliwości leczenia chroniącego przed uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym, takich jak szlak kinaz chroniących przed uszkodzeniem (RISK – *Reperfusion Injury Salvage Kinases*) oraz megakanał zwiększonej przepuszczalności błony mitochondrialnej (mPTP – *mitochondrial Permeability Transition Pore*) [20]. Wydaje się, że odkrycia te pozwolą na opracowanie nowych strategii, które spowodują poprawę skuteczności mechanicznej reperfuzyj oraz być może przełożą się na długotrwałe efekty kliniczne.

1.4. Metody oceny perfuzji na poziomie tkankowym

Choć rezolucja uniesień odcinka ST jest najprostszym i powszechnie dostępnym markerem skuteczności stosowanej terapii reperfuzyjnej u chorych z zawałem serca STEMI, obecność przetrwałych uniesień w zapisie EKG po zakończeniu leczenia reperfuzyjnego może wynikać zarówno z niedrożności dozawałowego naczynia epikardialnego, jak i obstrukcji naczyń mikrokrążenia [8, 21].

Koronarografia pozwala na półilościową ocenę przepływu epikardialnego w oparciu o powszechnie używaną klasyfikację przepływu wieńcowego (TIMI *flow*) [22]. Upośledzony przepływ po zakończeniu pierwotnej PCI (TIMI 0 do 2) związany jest z gorszym rokowaniem niż przepływ normalny (TIMI 3) nawet wtedy, gdy w naczyniu dozawałowym nie stwierdza się rezydualnego zwężenia [22]. TIMI *frame count* (TFC) ocenia liczbę klatek w badaniu angiograficznym, w trakcie których środek kontrastowy dociera do ustalonego markera w naczyniu wieńcowym (przyjmuje się, że *no-reflow* występuje wtedy, gdy TFC jest większy niż 40 klatek) [6]. Choć ocena TIMI oraz TFC dostarcza informacji o przepływie w dużym naczyniu, metody te nie oceniają perfuzji na poziomie tkankowym [6, 21, 22].

Ocena zmatowienia miokardium – *myocardial blush grade* (MBG) jest relatywnie prostą (dostępną we wszystkich pracowniach hemodynamiki) półilościową metodą angiograficzną oceniającą perfuzję na poziomie tkankowym [7]. Określa ona zmatowienie miokardium po podaniu środka kontrastowego (MBG 0 – brak zmatowienia lub zaleganie kontrastu w mikrokrążeniu do następnego wstrzyknięcia; MBG 1 – minimalne nasilenie zmatowienia; MBG 2 – widoczne zmatowienie, ale słabsze niż w obszarze unaczynionym przez ipsilateralną lub kontralateralną tętnicę; MBG 3 – widoczne zmatowienie w obszarze unaczynionym przez tętnicę dozawałową, podobnie jak w obszarze unaczynionym przez ipsilateralną lub kontralateralną tętnicę).

Inne bardziej wyrafinowane, a przez to rzadziej dostępne metody obejmują echokardiografię kontrastową, tomografię komputerową, badanie rezonansu magnetycznego czy ocenę rezerwy wieńcowej przy wykorzystaniu wewnątrznaczyniowej sondy dopplerowskiej. Wspomniane metody cechuje wysoka korelacja z badaniem MBG.

1.5. Współcześnie stosowane metody zmniejszające ryzyko wystąpienia zaburzeń perfuzji

Do tej pory w ramach badań eksperymentalnych oraz rzadziej w warunkach klinicznych testowano różne metody zmniejszające ryzyko występowania zaburzeń perfuzji spowodowanych niedokrwienno-reperfuzyjnym uszkodzeniem mięśnia sercowego. Ich szczegółowe omówienie wykracza poza ramy niniejszego opracowania, zostało jednakże przedstawione przez nasz zespół w jednej z ostatnich publikacji [23].

Niestety niemal wszystkie z nich okazały się nieskuteczne lub trudne do zastosowania klinicznie w okresie okołozawałowym. Leczenie antyoksydantami (zmniejszenie wytwarzania wolnych rodników tlenowych) okazało się nieskuteczne [24]. Nie przyniosło również efektów leczenie mieszkanką polaryzacyjną (insulina, glukoza, potas) oraz magnezem [25]. Nieskuteczne, a nawet szkodliwe było podawanie leków blokujących wymiennik Na/Ca (*cariporide*, *eniporide*) [26, 27]. Pewne pozytywne efekty, zwłaszcza w leczeniu zjawiska *no-reflow*, można natomiast przypisać lekom rozszerza-

jącym naczynia, jak blokery kanału wapniowego, nitroprusydek sodu czy nikorandil [15, 16, 22, 28].

Metody, które znalazły zastosowanie w obecnej praktyce klinicznej zostały ostatnio podsumowane przez Niccoli i wsp. [29]. Zalicza się do nich mechaniczną trombektomię stosowaną w trakcie zabiegu pierwotnej angioplastyki oraz różne leki stosowane przed, w trakcie i po interwencji.

Spośród urządzeń mechanicznych przekonujące dane dotyczą tylko manualnej trombektomii. Svillas i wsp. [30] wykazali, że manualna aspiracja skrzepliny poprawia MBG oraz rezolucję uniesień odcinka ST. Lepszy wynik w MBG był ponadto związany z korzystniejszym rokowaniem klinicznym i mniejszą śmiertelnością. Z kolei, wbrew oczekiwaniom, filtry do protekcji dystalnej stosowane w trakcie pierwotnej PCI nie wpływały na poprawę perfuzji oraz rokowanie chorych [31].

Wśród leków kluczowe znaczenie wydają się mieć blokery receptora GP IIb/IIIa, które poprzez zmniejszanie wewnątrznaczyniowej zakrzepicy, zwłaszcza na poziomie mikrokrążenia, poprawiają perfuzję na poziomie tkankowym [32]. Jednak w świetle coraz częstszego stosowania nowoczesnych leków przeciwplatek, ich rutynowe stosowanie prewencyjne przed lub w trakcie zabiegu pierwotnej angioplastyki (*upstream therapy*) wydaje się być dyskusyjne, co znalazło odzwierciedlenie w najnowszych standardach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [2]. Natomiast stosowanie blokerów receptora GP IIb/IIIa jest ciągle zalecane w sytuacjach angiograficznego stwierdzenia masywnej skrzepliny lub powikłań zakrzepowych.

1.6. Przesłanki teoretyczne uzasadniające stosowanie adenozyiny w prewencji niedokrwienno-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego

Adenozyina jest endogennym nukleozydem powstającym w wyniku rozkładu ATP. Aktywuje ona cztery dobrze scharakteryzowane receptory wywołując różnorodne efekty patofizjologiczne, osłabiając wiele z proponowanych mechanizmów odpowiedzialnych za niedokrwienno-reperfuzyjne uszkodzenie mięśnia sercowego. W warunkach fizjologicznych poziom adenozyiny jest 40 razy większy w komórkach endotelium, podczas gdy miocyty stają się jej głównym źródłem w trakcie niedokrwienia z powodu braku możliwości mitochondriów do przeprowadzenia refosforylacji ADP i AMP [18].

Choć mechanizmy odpowiedzialne za uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, którego następstwem jest spadek przepływu krwi i uszkodzenie miokardium, są złożone, to wydaje się, iż adenozyina jest kluczowym elementem utrzymującym mikrokrążenie, dzięki licznym mechanizmom farmakologicznym. Po pierwsze, adenozyina może obniżyć obstrukcję w kapilarach spowodowaną przyleganiem neutrofilii i uwarunkowane przez neutrofile uszkodzenie komórek. Po drugie, silne właściwości naczyniorozkurczowe adenozyiny mogą działać przeciwstawnie wobec substancji wydzielanych do łoża

naczyniowego po reperfuzji, takich jak endotelina, leukotrieny oraz czynnik aktywujący płytki. Po trzecie, adenozyne może zmniejszać wydzielanie substancji o działaniu wazokonstrykcyjnym produkowanych przez aktywowane płytki i neutrofile [18].

Adenozyne jest ponadto ważnym modulatorem funkcji neutrofilii. W sposób znaczący hamuje wytwarzanie rodników nadtlenkowych przez neutrofile, a także zmniejsza liczbę neutrofilii w reperfundowanym łożu naczyniowym. Ponadto, posiada możliwości hamowania stanu zapalnego poprzez hamowanie aktywacji wielu typów komórek uczestniczących w reakcji zapalnej, co może przyczyniać się do ochrony miokardium [18].

Adenozyne inicjuje liczne reakcje metaboliczne, które mogą być korzystne w okresie niedokrwienia i reperfuzji. Egzogenne podanie adenozyne przywraca właściwy poziom ATP w żywych, ale w wyniku niedokrwienia pozbawionych, energii komórkach. Adenozyne może także podtrzymywać żywotność komórek poprzez zwiększenie pobierania glukozy i zmniejszenie zapotrzebowania na tlen, dzięki swojemu inotropowo i chronotropowo ujemnemu działaniu, a także poprzez redukcję wydzielania norepinefryny z zakończeń nerwowych układu współczulnego [18].

Adenozyne redukuje wydzielanie wolnych rodników będące następstwem niedokrwienia, a także przywraca homeostazę w zakresie gospodarki wapniem. Ostatnie badania wskazują ponadto, iż odgrywa ona istotną rolę przyspieszając vasculo- i angiogenezę będącą następstwem uszkodzenia naczyniowego. Ponadto, adenozyne jest ważnym endogennym czynnikiem kardioprotekcyjnym, uczestniczącym w mechanizmach pre- i postconditioning [18].

Adenozyne znacząco zmniejsza liczbę komórek ulegających apoptozie, co jest związane z modyfikacją białek regulujących apoptozę (*pro- and anti-apoptotic proteins*). Redukcja apoptozy może być także wtórna do modyfikacji uwalniania cytokin, enzymów proteolitycznych oraz reaktywnych form tlenu przez komórki zapalne w łożu naczyniowym po reperfuzji [18].

1.7. Zastosowanie adenozyne w prewencji niedokrwienno-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego – model zwierzęcy

Wpływ adenozyne na przepływ krwi w miokardium oraz wielkość zawału serca były oceniane w licznych badaniach. Selektowne dowieńcowe podanie adenozyne u psa z eksperymentalnie wywołanym zawałem serca, której wlew rozpoczynano tuż przed reperfuzją i kontynuowano przez 60 minut powodował 75% redukcję obszaru zawału w porównaniu do grupy kontrolnej [18, 33]. Zauważono jednakże, że efekt kardioprotekcyjny w modelu zwierzęcym ma wąskie okno terapeutyczne, a efekty działania leku nie są obserwowane jeżeli terapię rozpoczyna się po 3 godzinach od początku niedokrwienia [18, 34].

Badania potwierdziły, że także dożylna adenozyina była skuteczna w zwierzęcym modelu reperfuzji (u psa), gdy ją podawano we wlewie (140 µg/kg/min), który rozpoczynano po 90 minutach niedokrwienia, tuż przed reperfuzją, a terapię kontynuowano przez kolejne 150 minut po reperfuzji. Tak leczone zwierzęta wykazywały istotnie mniejszy obszar zawału po 72 godzinach, a także lepszą funkcję skurczową lewej komory. Co więcej, adenozyina nie powodowała istotnych zmian ciśnienia krwi i czynności serca [18].

W badaniach na zwierzętach wykazano ponadto, że podawanie dowieńcowe lub dożylna adenozyiny hamuje uprzednio opisane zmiany struktury komórkowej i tkankowej charakterystyczne dla uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego, a także zwiększa przepływ krwi w warstwie podsięrdziowej. Takie działanie adenozyiny jest jednakże skuteczne tylko wtedy, gdy okres niedokrwienia nie przekracza 180 minut [18, 33, 34].

1.8. Zastosowanie adenozyiny w prewencji niedokrwienno-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego – badania kliniczne

W kilku wcześniejszych badaniach klinicznych oceniano potencjalne korzyści stosowania adenozyiny w czasie i po leczeniu reperfuzyjnym u chorych ze świeżym zawałem serca. Badania te wykorzystywały różne, często skomplikowane protokoły podawania leku. Terapia była stosowana w połączeniu z leczeniem fibrynolitycznym lub rzadziej z pierwotną PCI. Także droga podawania leku (dożylna bądź dowieńcowa) i moment jej rozpoczęcia utrudniają porównanie poszczególnych prac.

Clayes i wsp. [35] w grupie 79 chorych z zawałem z uniesieniem odcinka ST wykazał, iż w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, 20-minutowy dowieńcowy wlew adenozyiny (60–90 µg/kg/min) w trakcie pierwotnej PCI powoduje lepszą rezolucję uniesień odcinka ST oraz mniejszą ekspansję zawału. Także poważne zdarzenia sercowe (MACE) były rzadziej obserwowane w grupie z adenozyiną.

Marzilli i wsp. [36] w małym randomizowanym badaniu 54 chorych, przyjętych we wczesnej fazie zawału (do 3 godzin), wykazali poprawę parametrów angiograficznych i funkcji lewej komory po podaniu bolusa (4 mg) adenozyiny, przez specjalny cewnik, dystalnie w stosunku do miejsca okluzji naczynia. Ponadto, MACE (zgon, ponowny zawał, nawrót dławicy oraz niewydolność serca) były rzadsze w grupie adenozyiny niż placebo.

W randomizowanym badaniu AMISTAD-I [37] adenozyina była podawana dożylnie (70 µg/kg/min) przez 3 godziny w trakcie i po leczeniu fibrynolitycznym. W grupie 236 włączonych do badania chorych obserwowano 33% względną redukcję wielkości zawału w porównaniu do grupy kontrolnej (ocena w badaniu SPECT). Korzyści były jednakże ograniczone tylko do chorych z zawałem serca ściany przedniej, gdzie relatywna redukcja wielkości zawału wynosiła aż 67%, natomiast nie obserwowano jej w innych lokalizacjach. Epizody MACE występowały z podobną częstością w obu grupach, choć u cho-

rych z zawałem niedotyczącym ściany przedniej, a leczonych adenozyzną obserwowano więcej zdarzeń niepożądanych.

W kolejnym badaniu AMISTAD-II [38], największym w którym stosowano adenozyinę, 2118 chorych z zawałem serca ściany przedniej o czasie trwania poniżej 6 godzin, z których większość była leczona fibrynolitycznie, randomizowano do 3godzin dożylnego wlewu adenozyiny (dawka 50 µg/kg/min lub 70 µg/kg/min) albo placebo. W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w pierwotnym złożonym punkcie końcowym, ocenianym po 6 miesiącach (zgon, niewydolność serca oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca) pomiędzy badanymi grupami. Jednakże duża dawka adenozyiny istotnie statystycznie zmniejszała wielkość zawału w stosunku do placebo.

Analiza *post hoc* badania AMISTAD-II [39] wykazała, iż terapia adenozyną jest skuteczna wówczas, gdy rozpocznie się ją nie później niż 3,17 godziny od początku objawów zawału serca ściany przedniej. Takie postępowanie zmniejsza 1- i 6-miesięczną śmiertelność, a także obniża złożony punkt końcowy oceniany w badaniu (zgon, niewydolność serca oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca).

Większość chorych w badaniu AMISTAD-I i AMISTAD-II była leczona trombolizą stąd rzeczywista skuteczność reperfuzji, a więc drożność naczynia dozawałowego, nie jest u nich znana. Dotyczy to również badania ATTACC [40], w którym 608 pacjentów leczonych fibrynolitycznie randomizowano do dożylnego podawania małej dawki adenozyiny (10 µg/kg/min) lub placebo. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z uwagi na brak istotnej poprawy po terapii (funkcja lewej komory po 4 dniach od reperfuzji) w stosunku do placebo. Jednakże ponowna ocena grupy 292 chorych z zawałem ściany przedniej, dokonana po 6-miesiącach, wskazywała na trend w kierunku mniejszej śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej, zwłaszcza w podgrupie ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory.

Stoel i wsp. [41] badali wpływ dowieńcowego podawania dużej dawki adenozyiny (60 mg w ciągu 5–10 minut) w grupie 51 chorych z nieskuteczną reperfuzją ocenianą elektrokardiograficznie (rezolucja uniesienia odcinka ST < 70% po zakończeniu pierwotnej PCI). Wszyscy chorzy otrzymywali w trakcie zabiegu stent i byli leczeni blokerem GP IIb/IIIa (abciximab). Bezpośrednio po zakończeniu terapii adenozyną istotnie statystycznie więcej chorych wykazywało prawidłową rezolucję uniesień odcinka ST w porównaniu do grupy placebo. Ponadto, wynik TFC był istotnie mniejszy, a MBG większy w grupie adenozyiny. Jednakże obserwowane różnice nie przełożyły się na mniejszy odsetek MACE w grupie adenozyiny w stosunku do placebo po 12 miesiącach obserwacji.

Fokkema i wsp. [42] w randomizowanym badaniu 448 chorych ze świeżym zawałem serca z uniesieniem ST oceniali strategię dwukrotnego podawania dowieńcowego małych bolusów adenozyiny (2 × 120 µg), z których pierwszy był wstrzykiwany po aspiracji skrzepliny, a drugi po stentowaniu naczynia dozawałowego. Taki sposób podawania leku nie spowodował istotnych różnic w ocenie rezydualnego uniesienia ST > 0,2 mV anali-

zowanego 30 do 60 minut po zakończeniu pierwotnej PCI (pierwotny punkt końcowy) pomiędzy badanymi grupami. Nie obserwowano również zmian w drugorzędowych punktach końcowych (rezolucja uniesień odcinka ST, TIMI *flow*, MBG, enzymatyczna wielkość zawału i MACE oceniane po 30 dniach).

Sakuma i wsp. [43] poddali analizie grupę 204 chorych z pierwszym zawałem serca ściany przedniej, którym podawano dożylnie dużą dawkę adenozyiny (150 µg/kg/min) lub placebo. Wlew leku rozpoczynano pięć minut przed rozpoczęciem pierwotnej PCI i kontynuowano do 1 godziny po zakończeniu zabiegu. Taka metoda podawania adenozyiny, w porównaniu do grupy leczonej placebo, spowodowała większą rezolucję uniesień odcinka ST w 90. minucie po rekanalizacji naczynia, zmniejszony odsetek *no-reflow*, lepsze zachowanie funkcji skurczowej i mniejszy remodelling lewej komory w ocenie po 6 miesiącach. W trakcie 21-miesięcznej obserwacji odsetek MACE (zgon, ponowny zawał, niewydolność serca lub incydenty VT/VF) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie adenozyiny niż placebo.

Desemet i wsp. [44] w randomizowanym badaniu oceniali 110 chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (ściana przednia – 40% pacjentów) przyjętych stosunkowo późno (do 12 godzin od początku objawów), którym w trakcie zabiegu pierwotnej PCI, poprzez specjalny cewnik, podawano dystalnie w stosunku do miejsca okluzji naczynia wieńcowego adenozyinę (4 mg) lub placebo. Autorzy nie stwierdzili istotnie mniejszej strefy zawału (ocenianej w badaniu rezonansu magnetycznego), a także różnic pomiędzy grupami dotyczących normalizacji uniesień odcinka ST w elektrokardiogramie, parametrów angiograficznych (TIMI *flow* oraz MBG), enzymatycznej wielkości zawału oraz MACE w trakcie 30-dniowej obserwacji.

W jednej z ostatnio opublikowanych prac, Wang i wsp. [45] w grupie 69 chorych z zawałem serca leczonych pierwotną PCI stosowali dożylny wlew adenozyiny (dawka 50 µg/kg/min) obserwując poprawę perfuzji miokardium, a także odcinkowej i globalnej kurczliwości lewej komory.

W ubiegłym roku ukazała się również pierwsza meta-analiza 10 prac (obejmująca także prezentowane w niniejszej monografii publikacje), w której oceniano znaczenie adenozyiny jako terapii uzupełniającej leczenie trombolityczne lub pierwotną PCI [46]. Wskazano w niej, iż adenozyina w sposób istotny redukuje częstość występowania zjawiska *no-reflow* oraz poprawia rezolucję uniesień odcinka ST. Wydaje się jednakże, iż nie ma ona wpływu na śmiertelność, ponowne zawały, a także rozwój zaawansowanej niewydolności serca (NYHA III-IV). Interpretacja tej meta-analizy jest jednakże utrudniona z uwagi na niejednorodne grupy chorych włączanych do poszczególnych badań, czas trwania dolegliwości przed wdrożeniem terapii reperfuzyjnej, metodę reperfuzyjnej (aż 77% chorych włączonych do meta-analizy otrzymało leczenie fibrynolityczne), sposób podania adenozyiny (dożylny lub dowieńcowy), dawkę podanego leku oraz krótki okres obserwacji w niektórych z badań.

1.9. Inne metody zapobiegania niedokrwienno-reperfuzyjnemu uszkodzeniu mięśnia sercowego – spojrzenie w przyszłość

Poza omówioną powyżej adenozyną duże nadzieje wiąże się z lekami, które, jak wykazano w badaniach eksperymentalnych, zmniejszają zjawisko uszkodzenia reperfuzyjnego w wyniku aktywacji szlaku RISK. Do leków o tym mechanizmie działania, poddanych ocenie klinicznej, należą: atorwastatyna, erytropoetyna, przedsionkowy peptyd natriuretyczny oraz analogi glukagonopodobnego peptydu-1.

Postulowano w badaniach eksperymentalnych, że wysokie dawki atorwastatyny mogą zmniejszać zasięg IRI. Obiecujące wyniki przyniosły wyniki badania ARMYDA-ACS, w którym wykazano, że atorwastatyna podawana w dużej dawce (80 mg) pacjentom z zawałem serca (NSTEMI) 12 godzin przed PCI zmniejsza obszar zawału [47]. Jednak atorwastatyna w badaniu STATIN-AMI podawana przed pierwotną PCI w STEMI nie przyniosła istotnej poprawy klinicznej, choć wiązała się z istotną poprawą parametrów angiograficznych po zabiegu [48].

Erytropoetyna została poddana ocenie w badaniu REVEAL [49]. 4-godzinny wlew erytropoetyny nie zmniejszył strefy zawału mierzonej w MRI między 2. a 6. dobą, natomiast istotnie częściej obserwowano w tej grupie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.

W badaniu J-WIND sprawdzano, czy dodanie przedsionkowego peptydu natriuretycznego poprawia wyniki terapii reperfuzyjnej [50]. Trwający 3 doby wlew przedsionkowego peptydu natriuretycznego spowodował istotną redukcję uszkodzenia enzymatycznego i poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory po 6–12 miesiącach.

W ostatnio opublikowanym badaniu grupa duńskich badaczy poddała ocenie *exenatid* – analog glukagonopodobnego peptydu-1, wykorzystywany dotychczas w leczeniu cukrzycy typu 2 [51]. Potwierdzono, że podawanie leku w ostrej fazie zawału jest bezpieczne oraz zaobserwowano istotną redukcję obszaru zawału ocenianego w MRI.

Dalszych badań wymaga również strategia modyfikowanej, przerywanej reperfuzyji (*postconditioning*), której przesłanki teoretyczne i wyniki pierwszych badań są bardzo obiecujące. Nasz zespół zajmuje się ostatnio tym zagadnieniem, a wnioski i przemyślenia wspólnej pracy przedstawiliśmy w jednej z ostatnich publikacji [20].

2. Cel badań

1. Ocena częstości występowania niedokrwienno-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego w populacji chorych z ostrym zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką tętnic wieńcowych wraz z oceną wpływu reperfuzji na poziomie miokardium na rokowanie odległe i funkcję lewej komory.
2. Opracowanie nowej, prostej metody dowieńcowego podawania adenozyiny, mogącej zmniejszać ryzyko niedokrwienno-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych z ostrym zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką tętnic wieńcowych, która mogłaby znaleźć powszechne zastosowanie w ośrodkach zajmujących się rutynowo leczeniem interwencyjnym chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z uniesieniem odcinka ST.
3. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności dowieńcowego podawania adenozyiny w czasie zabiegu pierwotnej angioplastyki wieńcowej na wybrane parametry angiograficzne i elektrokardiograficzne.
4. Weryfikacja znaczenia opracowanej metody dowieńcowego podawania adenozyiny – analiza rokowania i zdarzeń klinicznych w trakcie 1-roczonej obserwacji chorych.

3. Metodyka badań

Badania przeprowadzono w Pracowni Hemodynamiki oraz na Oddziałach Kardiologii I Kliniki Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Projekt badawczy dotyczący podawania adenozyiny uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniach naukowych. Stosowaną metodykę badań oraz zastosowane testy statystyczne przedstawiono szczegółowo w publikacjach stanowiących treść niniejszej rozprawy.

4. Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy

Załączone publikacje:

- I. Araszkiwicz A, Lesiak M, Grajek S, Prech M, Grygier M, Mularek-Kubzdela T, Cieśliński A. Effect of microvascular reperfusion on prognosis and left ventricular function in anterior wall myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2007; 114(2): 183–187.
IF – 2,878
- II. Grygier M, Araszkiwicz A, Lesiak M, Janus M, Kowal J, Skorupski W, Pyda M, Mitkowski P, Grajek S. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2011; 107(8): 1131–1135
IF – 3,368
- III. Grygier M, Araszkiwicz A, Lesiak M, Grajek S. Effect of new method of intracoronary adenosine injection during primary percutaneous coronary intervention on microvascular reperfusion injury – clinical outcome and 1-year follow-up. *Cardiology.* 2013; 124: 199–206
IF – 1,705
- IV. Grygier M, Araszkiwicz A, Lesiak M, Grajek S. Role of adenosine as an adjunct therapy in the prevention and treatment of non-reflow phenomenon in acute myocardial infarction with ST segment elevation: review of the current data. *Kard Pol.* 2013; 71(2): 115–120
IF – 0,515

Łącznie punktacja cyklu powyższych prac – Impact Factor: 8,466

4.1. Publikacja I

Wpływ reperfuzji na poziomie mikrokrążenia na rokowanie i funkcję lewej komory u chorych z zawałem serca ściany przedniej leczonych pierwotną angioplastyką

Badania ostatnich lat wskazują, iż celem terapii chorych z zawałem serca jest nie tylko szybkie i trwałe przywrócenie perfuzji w naczyniu, którego zamknięcie było przyczyną wystąpienia zawału, ale także skuteczna reperfuzja na poziomie mikrokrążenia [52, 53, 54, 55]. U około 25–40% chorych, u których osiąga się skuteczną rekanalizację tętnicy dozawałowej, przywrócenie przepływu krwi do pierwotnie niedokrwionego obszaru mięśnia sercowego prowadzi do poważnych zmian patofizjologicznych i strukturalnych wyrażających się naciekami neutrofilów, obrzękiem śródbłonna, mikroembolizacją a jako ich konsekwencją upośledzeniem przepływu krwi przez mikrokrążenie [52, 53, 54, 55, 56, 57]. Stan taki, określany jako zjawisko *no-reflow*, był po raz pierwszy opisany przez Klonera i wsp. [56] w 1974 roku na modelu zwierzęcym psa, a przez Ito i wsp. [52] w 1992 roku u ludzi. Niektóre wcześniej opublikowane prace wskazywały, iż występowanie zjawiska *no-reflow* może prowadzić do niekorzystnej przebudowy lewej komory i gorszego rokowania [58]. Choć techniki pozwalające ocenić perfuzję mięśnia sercowego w ostrym okresie zawału serca, takie jak: echokardiografia kontrastowa, scyntygrafia, pozytronowa tomografia emisyjna oraz badanie rezonansu magnetycznego są znane od lat, jednak ich użyteczność jest często niewielka z uwagi na ograniczoną dostępność, często wysokie koszty czy potencjalne ryzyko dla chorego [59, 60, 61]. Perfuzja na poziomie mikrokrążenia może być także oceniana poprzez angiografię i ocenę zmatowienia miokardium (w skali Myocardial Blush Grade), która jest stosunkowo prostą i taną metodą, co więcej dostępną w każdej Pracowni Hemodynamiki [7]. Choć istnieją pojedyncze, wcześniejsze prace oceniające relacje pomiędzy skutecznością leczenia reperfuzyjnego (głównie fibrynolizy) a funkcją lewej komory i rokowaniem odległym, to nasze badanie wykorzystywało, jako jedno z pierwszych, ocenę MBG w kontekście nowoczesnej kardiologii interwencyjnej i związanej z nią farmakoterapii.

Celem pracy była ocena wpływu reperfuzji na poziomie miokardium na rokowanie odległe i funkcję lewej komory. Grupę badaną stanowiło 109 kolejnych chorych z pierwszym zawałem serca ściany przedniej z uniesieniem odcinka ST (czas trwania bólu poniżej 12 godzin oraz uniesienia $ST \geq 0,2$ mV w przynajmniej dwóch odprowadzeniach przedsercowych), którzy byli leczeni metodą pierwotnej angioplastyki naczyń wieńcowych. Pięciu pacjentów wykluczono z programu z przyczyn technicznych (brak możliwości precyzyjnej oceny MBG oraz niedostateczna jakość obrazów echokardiograficznych). Chorzy byli włączani do badania tylko wówczas, gdy po wykonaniu zabiegu osiągnano przepływ TIMI 3 w naczyniu dozawałowym, a rezydualna stenozą była

mniej niż 30%. Warty podkreślenia jest fakt, iż taki rezultat zabiegu jest uznawany przez wielu kardiologów interwencyjnych za potwierdzenie skuteczności wykonanej procedury co, jak wykazaliśmy w omawianej pracy, nie znajduje odzwierciedlenia w rzeczywistości.

U wszystkich chorych przeprowadzono szczegółową analizę parametrów angiograficznych (TIMI, cTFC oraz MBG), a także wykonano dwukrotnie badanie echokardiograficzne po 72 godzinach oraz po 6 miesiącach od zawału. Reperfuzję na poziomie miokardium oceniano jako skuteczną, gdy MBG wynosiło 2 lub 3 (Grupa 1), a nieskuteczną, gdy MBG określano jako 0 lub 1 (Grupa 2). Obserwacja chorych była prowadzona po 30 dniach, a także po roku od zawału. Wszyscy chorzy otrzymywali w okresie badania leczenie farmakologiczne zalecane przez współczesne standardy Europejskiego Towarzystwa Kardiologiczne (leki beta-adrenolityczne, ACEI, statyny, kwas acetylosalicylowy, clopidogrel).

Spośród 104 analizowanych pacjentów, pomimo przywrócenia prawidłowego przepływu krwi przez naczynie epikardialne (przepływ TIMI 3), właściwa reperfuzja na poziomie mikrokrążenia została uzyskana tylko u 61,5% chorych (Grupa 1), a u pozostałych 38,5% chorych (Grupa 2) nie osiągnięto takiego efektu.

Zastanawiający jest fakt tak dużego odsetka nieskutecznej reperfuzji na poziomie mikrokrążenia w naszym badaniu. Jest on większy niż w kilku wcześniej publikowanych pracach [7, 55, 62, 63]. Wynikać on może z ograniczenia grupy badanej tylko do chorych z zawałem ściany przedniej, u których reperfuzja tkankowa jest gorsza niż u pacjentów z zawałami ściany dolnej lub bocznej [64]. Wykazano ponadto, iż odsetek embolizacji obwodowej jest większy w grupie zawałów ściany przedniej [65]. Przyczynia się do tego również gorzej rozwinięte krążenie oboczne, co wykazano w kilku wcześniejszych badaniach, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wielonaczyniową, która utrudnia rozwój takiego krążenia [66, 67]. W badanej przez nas grupie nieskuteczna reperfuzja w mikrokrążeniu również była częstsza u chorych z chorobą wielonaczyniową.

U chorych z nieskuteczną reperfuzją na poziomie mikrokrążenia (Grupa 2) obserwowano większą śmiertelność po miesiącu (12,5% vs 3%; $p = 0,075$), ale przed wszystkim w jednorocznej obserwacji (22,5% vs 6,25%; $p < 0,05$). W analizie wieloczynnikowej obejmującej również wiek, przepływ TIMI 3 przed interwencją, klasę Killip-Kimball > 1 , cukrzycę oraz czas do rozpoczęcia leczenia inwazyjnego, tylko brak reperfuzji na poziomie miokardium (obecność MBG 0 lub 1) był statystycznie istotnym czynnikiem wpływającym na śmiertelność (OR: 5,08; 95% CI: 1,07–23,2; $p < 0,05$). Odsetek poważnych zdarzeń sercowych (MACE) (zgon, ponowny zawał, udar, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji) także był istotnie większy u chorych z nieskuteczną reperfuzją w mikrokrążeniu – zarówno po miesiącu (30,0% vs 9,4%; $p < 0,01$), jak i po roku (60% vs 20,3%; $p < 0,001$).

Ocena echokardiograficzna została przeprowadzona u 92 chorych. W badaniu wyjściowym zarówno globalna, jak i regionalna funkcja skurczowa była lepsza u chorych z grupy 1. niż z grupy 2. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji zanotowaliśmy istotny statystycznie wzrost frakcji wyrzutowej w grupie 1. natomiast parametr ten nie uległ istotnej zmianie w grupie 2. Chorzy w grupie 2. cechowali się również istotnym statystycznie wzrostem objętości końcowo-rozkurczowej po 6 miesiącach od zawału.

Głównym wnioskiem z prezentowanego badania jest stwierdzenie, iż nieskuteczna reperfuzja na poziomie mikrokrażenia w sposób niezwykle istotny negatywnie wpływa na rokowanie odległe zarówno krótko- jak i długoterminowe. Wiąże się ona również z niekorzystną przebudową lewej komory, nawet pomimo nowoczesnego leczenia interwencyjnego oraz stosowania całego spektrum leków, które oferuje nam współczesna farmakoterapia.

Powyższa praca stała się przyczynkiem do rozważań dotyczących stosowania nowych metod modyfikujących skuteczność pierwotnej angioplastyki w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST.

4.2. Publikacja II

Nowa metoda dowieńcowego podawania adenozyzny w prewencji zaburzeń perfuzji na poziomie mikrokrążenia u chorych z zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką

Wystąpienie zjawiska *no-reflow* w trakcie zabiegu pierwotnej angioplastyki naczyń wieńcowych wiąże się z gorszym rokowaniem krótko- i długoterminowym, zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz niekorzystną przebudową lewej komory [15, 16, 17, 22, 68, 69]. Leczenie farmakologiczne ukierunkowane na zmniejszenie odsetka występowania zaburzeń perfuzji może poprawić rokowanie, a także zmniejszyć obszar martwicy oraz będący jego konsekwencją obszar i stopień przebudowy lewej komory, które są głównymi czynnikami determinującymi rokowanie chorego. W przeszłości podejmowano różne próby ograniczania częstości występowania zjawiska *no-reflow* lekami naczyniorozszerzającymi, takimi jak: werapamil, diltiazem, nitroprusydek sodu. Choć ich stosowanie wiązało się z poprawą parametrów angiograficznych w kilku badaniach, ich wpływ na rokowanie był niejednoznaczny [15, 22, 68, 69].

Adenozyzna, która posiada właściwości rozszerzania naczyń wieńcowych i zwiększania przepływu, była również oceniana w tym kontekście. Adenozyzna antagonizuje wiele z biochemicznych i patofizjologicznych mechanizmów odpowiedzialnych za niedokrwiennie-reperfuzyjne uszkodzenie mięśnia sercowego zmniejszając indukowaną niedokrwieniem dysfunkcję lewej komory, a także martwicę i apoptozę miocytów. Dokładny mechanizm kardioprotekcyjnego działania adenozyzny nie jest znany, choć postuluje się, iż główną rolę odgrywa aktywacja neutrofilów i zapobieganie uszkodzeniu endotelium [18].

W modelach zwierzęcych adenozyzna redukowała poreperfuzyjne uszkodzenie mięśnia sercowego, zmniejszała wielkość zawału i poprawiała funkcję skurczową lewej komory. Niektóre badania kliniczne również potwierdzały korzyści dowieńcowego podawania adenozyzny, jednakże jej szerokie stosowanie było często ograniczone skomplikowanymi i czasochłonnymi protokołami jej podawania [18, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 71].

Celem naszego badania była ocena oryginalnej i pionierskiej metody dowieńcowego podawania adenozyzny, która mogłaby znaleźć codzienne zastosowanie we wszystkich ośrodkach zajmujących się rutynowo leczeniem chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z uniesieniem odcinka ST. Naszym celem było maksymalne uproszczenie stosowanego protokołu tak, aby mógł bez przeszkód być wykorzystywany, bez konieczności zakupu drogiego i często trudno dostępnego sprzętu dodatkowego. Co więcej założyliśmy, iż podawanie leku winno zostać ograniczone tylko do zabiegu pierwotnej angioplastyki, czyli pobytu chorego w Pracowni Hemodynamiki.

Grupę badaną stanowiło 70 chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, którzy byli przyjęci do naszego ośrodka w czasie 6 godzin od wystąpienia doległości w celu wykonania pierwotnej angioplastyki naczyń wieńcowych. Chorzy otrzymywali standardowo kwas acetylosalicylowy (300 mg), clopidogrel (300 mg) oraz heparynę (100 U/kg).

Stosowana metoda zakładała, iż po wykonaniu rutynowej koronarografii oceniano przepływ kontrastu w naczyniu dozawałowym za pomocą klasyfikacji przepływu wieńcowego (TIMI *flow*). Chorzy z prawidłowym przepływem (TIMI 3) byli wykluczeni z badania i wykonywano u nich pierwotną angioplastykę według standardowego protokołu. Jeżeli przepływ krwi w naczyniu dozawałowym został oceniony jako upośledzony (TIMI 0, 1 lub 2) chory był włączany do badania i podlegał randomizacji do grupy adenozyzny lub placebo.

Protokół badania zakładał założenie standardowego cewnika prowadzącego do ujścia naczynia dozawałowego, a następnie przeprowadzenie przewodnika angioplastycznego do obwodowego odcinka naczynia poprzez miejsce jego niedrożności. W kolejnym etapie, metodą szybkiego wstrzyknięcia, bezpośrednio przez cewnik prowadzący, podawano w grupie badanej adenozyne (2 mg do lewej lub 1 mg do prawej tętnicy wieńcowej w 10 ml 0,9% NaCl) lub w grupie placebo sól fizjologiczną (10 ml 0,9% NaCl). Po upływie 1 minuty do naczynia dozawałowego wprowadzano cewnik balonowy, który umieszczano w miejscu uprzedniej obstrukcji naczynia, a następnie rozprężano niskim ciśnieniem (4 do 6 atm) przez kilka sekund. Po wyjęciu cewnika balonowego, ponownie podawano w grupie badanej adenozyne (2 mg do lewej lub 1 mg do prawej tętnicy wieńcowej w 10 ml 0,9% NaCl) lub w grupie placebo sól fizjologiczną (10 ml 0,9% NaCl). Dalszy zabieg angioplastyki był prowadzony wg standardowego protokołu i zakończony implantacją stentów u wszystkich chorych. Po zakończeniu zabiegu ponownie oceniano przepływ wieńcowy (TIMI *flow*) oraz *myocardial blush grade* (MBG).

Pierwotnym punktem końcowym badania było: 1) MBG przy zakończeniu procedury oraz 2) rezolucja uniesień odcinka ST 60 minut po zakończeniu zabiegu PCI. Stwierdziliśmy, iż stosowanie adenozyzny wiązało się z istotnie statystycznie częstszą prawidłową perfuzją na poziomie miokardium (65,7% w grupie adenozyzny vs 37,1% w grupie placebo; $p < 0,05$). Także rezolucja uniesień odcinka ST ($> 50\%$), czyli jeden z markerów potwierdzających skuteczność reperfuzji, była częściej obserwowana w grupie adenozyzny niż w placebo (77% w grupie adenozyzny vs 43% w grupie placebo; $p < 0,01$).

Badanie miało również drugorzędowe punkty końcowe, z których kluczowym było bezpieczeństwo nowego protokołu podawania adenozyzny. Stwierdziliśmy, iż podawanie adenozyzny było dobrze tolerowane i pozbawione istotnych objawów ubocznych. U żadnego z chorych nie stwierdziliśmy nasilenia objawów dławicy lub niestabilności hemodynamicznej. Istotne bradyarytmie, w tym asystolia, oraz epizody bloku przedsionkowo-komorowego III° były obserwowane u 8 chorych. Zanotowaliśmy je tylko przy

podawaniu adenozyiny do prawej tętnicy wieńcowej, trwały one kilka sekund (maksymalnie 15 sekund) i ustępowały samoistnie albo pod wpływem kaszlu. Choć wszyscy chorzy byli w trakcie zabiegu zabezpieczeni elektrodą czasową jej użycie nie było konieczne u żadnego z nich.

Oceniane w badaniu także dwa inne parametry angiograficzne (TIMI *score* oraz CTFC), analizowane po zakończeniu zabiegu angioplastyki, częściej były prawidłowe (TIMI 3 oraz CTFC < 28) w grupie adenozyiny niż w placebo ($p = 0,058$).

Pionierskie znaczenie prezentowanej publikacji polega na tym, iż było ono pierwszym randomizowanym i kontrolowanym placebo badaniem, w którym zastosowano nowy, prosty protokół podawania dowieńcowego adenozyiny z wykorzystaniem sprzętu standardowo używanego w każdym ośrodku kardiologii interwencyjnej. Co więcej, wykazaliśmy, iż taki sposób podawania adenozyiny jest nie tylko możliwy, ale i bezpieczny. Wcześniejsze badania, w których stosowano adenozyinę zakładały jej podawanie dożylnie bądź dowieńcowe poprzez specjalnie zaprojektowane i bardzo rzadko używane cewniki balonowe, umożliwiające podawanie leku selektywnie do dystalnej części naczynia.

Nowa metoda podawania adenozyiny poprawia analizowane bezpośrednio po zabiegu parametry angiograficzne i elektrokardiograficzne. Co prawda, oceniane przez nas wskaźniki, takie jak MBG czy rezolucja uniesień odcinka ST po leczeniu reperfuzyjnym są zastępczymi punktami końcowymi (*surrogate end-point*), ale ich znaczenie rokownicze wydaje się być niezaprzeczalne, na co wskazują liczne publikacje, w tym pierwsza omawiana w niniejszym opracowaniu [8, 21].

4.3. Publikacja III

Wyniki stosowania nowej metody dowieńcowego podawania adenozyiny u chorych z zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką – ocena kliniczna i rokowanie odległe

Chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, pomimo stosowania różnych metod reperfuzji, ciągle cechuje stosunkowo wysoka śmiertelność i odsetek powikłań będący częściowo wynikiem niedokrwienno-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Choć reperfuzja zmniejsza niedokrwienie i martwicę, wiąże się jednak z morfologicznymi i funkcjonalnymi zmianami określanymi jako uszkodzenie reperfuzyjne. Wiele mechanizmów przyczynia się do takiego uszkodzenia; zalicza się do nich produkcję wolnych rodników, aktywację neutrofilii, obrzęk śródłōnka i miocytów, utratę enzymów antyoksydacyjnych, a także apoptozę kardiomiocytów. Badania przedkliniczne wykazują jednoznacznie, że stopniowe i postępujące uszkodzenie mikrokrążenia przyczynia się do uszkodzenia miokardium związanego z reperfuzją. Techniki diagnostyczne umożliwiające ocenę perfuzji na poziomie tkankowym potwierdziły taką koncepcję u ludzi i obecnie oczywisty jest fakt, iż upośledzona perfuzja występuje często u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką. Co więcej występowanie zjawiska *no-reflow* wiąże się z gorszym rokowaniem odległym, zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych i niekorzystną przebudową lewej komory serca po zawałe [15, 16, 22, 58, 68, 69].

Celem omawianej pracy, która była rozszerzeniem poprzedniego badania, była ocena znaczenia klinicznego opracowanej przez nasz zespół nowej metody dowieńcowego podawania adenozyiny w zapobieganiu niedokrwienno-reperfuzyjnemu uszkodzeniu miokardium, która mogłaby znaleźć codzienne zastosowanie we wszystkich ośrodkach zajmujących się rutynowo leczeniem chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z uniesieniem odcinka ST. W pracy skupiliśmy się na rokowaniu klinicznym i 1-roczej obserwacji chorych.

Grupę badaną stanowiło 70 chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, którzy byli przyjęci do naszego ośrodka w czasie 6 godzin od wystąpienia dolegliwości w celu wykonania pierwotnej angioplastyki naczyń wieńcowych. Chorzy otrzymywali standardowe leczenie przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy [300 mg] oraz clopidogrel [300 mg]) oraz heparynę (100 U/kg). Podawanie adenozyiny lub placebo odbywało się zgodnie z uprzednio opisanym protokołem.

Pierwotne punkty końcowe obejmowały ocenę: 1) rezolucji uniesień odcinka ST 60 minut po zakończeniu zabiegu, 2) ocenę *myocardial blush grade*, a także ocenę *TIMI flow* oraz *TIMI frame count*.

Jak już przedstawiono w uprzedniej publikacji, w grupie, która otrzymywała adenozy-
nę, stwierdziliśmy lepszą rezolucję uniesień odcinka ST, większy odsetek chorych z pra-
widłowym MBG (MBG 3), a także granicznie lepszy TIMI *flow* oraz TIMI *frame count*.

W prezentowanej pracy istotniejsze są jednakże drugorzędowe punkty końcowe,
które określają rzeczywiste znaczenie kliniczne obserwowanych różnic w analizowanych
parametrach elektrokardiograficznych i angiograficznych pomiędzy grupą adenozy-
ny a placebo.

W czasie obserwacji oceniano rokowanie krótkoterminowe (okres szpitalny oraz po
wypisie ze szpitala do 1 miesiąca od zawału serca) oraz rokowanie odległe (rok po zawa-
le). Oceniane parametry obejmowały: zgon, kolejny zawał serca, wstrząs kardiogeny,
niewydolność serca, nieplanowane hospitalizacje z powodu niewydolności serca oraz
ponowne rewaskularyzacje spowodowane nawrotem istotnej klinicznie dławicy piersio-
wej. Złożony punkt końcowy obejmował łączną ocenę powyższych parametrów po mie-
siącu i roku od zawału.

Po 1-miesięcznej obserwacji złożony punkt końcowy był istotnie niższy w grupie
adenozy-
ny (5,7%) niż placebo (22,9%) ($p < 0,05$). Było to spowodowane niższą często-
ścią występowania objawów niewydolności serca (5,7% vs 14,3%), ale także wystąpieniem
wstrząsu kardiogenego (1 chorej) i koniecznością pilnej ponownej rewaskularyzacji na-
czynia dozawałowego (2 chorej) w grupie placebo. Interesującą jest również obserwa-
cja dotycząca lepszej funkcji lewej komory po zastosowaniu adenozy-
ny – średnia frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła w tej grupie $52 \pm 8\%$, a w grupie placebo $47 \pm 9\%$
($p < 0,05$).

W czasie 1-roczonej obserwacji w ocenianej przez nas grupie nie zanotowano zgonów.
Ponowny zawał serca wystąpił u 5 chorych (2 z grupy adenozy-
ny i 3 z grupy placebo). Objawy niewydolności serca (NYHA II-IV) wystąpiły u 17,1% chorych z grupy ade-
nozy-
ny i 31,4% chorych z grupy placebo ($p < 0,05$). Niewydolność serca była głównym
powodem hospitalizacji u 3 chorych (1 z grupy adenozy-
ny i 2 z grupy placebo). Ponow-
na rewaskularyzacja naczynia dozawałowego, z uwagi na istotną klinicznie dławicę była
konieczna u 6 chorych (3 z grupy adenozy-
ny i 3 z grupy placebo).

Złożony punkt końcowy obejmujący wskazane powyżej parametry wystąpił u 22,8%
chorych z grupy adenozy-
ny i 45,7% z grupy placebo ($p < 0,05$).

Obserwowane różnice wynikały głównie z większego odsetka incydentów niewydol-
ności serca w grupie placebo. Może to sugerować, iż nieprawidłowa perfuzja na pozio-
mie tkankowym w okresie ostrego zawału serca prowadzi do niekorzystnej przebudowy
lewej komory serca, a w jej następstwie do rozwoju objawów niewydolności serca. Także
inni autorzy wskazują na możliwość występowania takiej korelacji [18, 69, 72, 73]. Wy-
niki tej pracy są potwierdzeniem naszych wcześniejszych obserwacji zamieszczonych
w pierwszej z przedkładanych publikacji.

W tym miejscu mogą pojawić się wątpliwości, dlaczego adenozyzna, której okres półtrwania w naszym organizmie jest krótszy niż 10 sekund, miałaby wywierać ochronny wpływ na niedokrwienno-reperfuzyjne uszkodzenie mięśnia sercowego, którego efekt może być obserwowany jeszcze po roku. Wydaje się, iż okres półtrwania adenozyzny nie odzwierciedla jednakże dłużej utrzymujących się efektów biologicznych jej działania. Wskazują na to prace doświadczalne, w których po dowieńcowym podaniu adenozyzny do niezmienionego naczynia wieńcowego, przepływ krwi pozostawał zwiększony przez wiele minut, co sugeruje przedłużoną aktywację receptorów utrzymującą się powyżej okresu półtrwania adenozyzny. W przypadku jej podawania do istotnie zwężonego naczynia wzmożony przepływ utrzymywał się jeszcze dłużej. W naszym badaniu adenozyzna była podawana do naczynia dozawałowego, w którym przepływ krwi był początkowo bardzo znacznie upośledzony, dlatego biologiczny efekt jej działania utrzymywał się miejscowo przez dłuższy okres. Krótki okres półtrwania może z kolei chronić przed efektami ubocznymi działania adenozyzny czyniąc jej podawanie stosunkowo bezpiecznym [18, 74].

Pionierskie znaczenie prezentowanej publikacji polega na tym, iż wykazuje ona jednoznacznie, że nowy, prosty protokół podawania dowieńcowego adenozyzny z wykorzystaniem sprzętu standardowo używanego w każdym ośrodku kardiologii interwencyjnej, poprawia nie tylko oceniane bezpośrednio po zabiegu parametry angiograficzne i elektrokardiograficzne, ale wpływa w sposób korzystny na rokowanie odległe.

4.4. Publikacja IV

Przegląd aktualnego stanu wiedzy dotyczącego stosowania adenozyiny w zapobieganiu i leczeniu zjawiska no-reflow u chorych z zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową

Przedstawiona praca jest pierwszym opracowaniem opublikowanym w polskim czasopiśmie kardiologicznym (choć w języku angielsku), przedstawiającym w sposób kompleksowy aktualny stan wiedzy dotyczący stosowania adenozyiny w zapobieganiu i leczeniu zjawiska *no-reflow*.

W pracy omówiono różne metody oceny perfuzji na poziomie tkankowym poczynając od najprostszych elektrokardiograficznych (rezolucja sumy uniesień odcinka ST), poprzez parametry angiograficzne, aż do badań bardziej wyrafinowanych, takich jak echokardiografia kontrastowa, tomografia komputerowa czy badanie rezonansu magnetycznego. Zaprezentowano szczegółowo parametry angiograficzne, takie jak *TIMI flow*, *TIMI frame count* oraz *MBG*, których ocena jest stosunkowa prosta, tania i dostępna w każdym ośrodku kardiologii interwencyjnej [7, 8, 14, 15, 16, 17, 21, 22].

Podkreślono, iż odsetek nieprawidłowej perfuzji na poziomie miokardium u chorych z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, pomimo skutecznego udrożnienia naczynia dozawałowego (przepływ *TIMI 3*), może sięgać aż 44%, zwłaszcza w podgrupie chorych z zawałem serca ściany przedniej. Co więcej, chorych tych cechuje gorsze rokowanie związane z niekorzystną przebudową lewej komory, rozwojem niewydolności serca ze wszystkimi jego konsekwencjami [12, 14, 18, 69, 73].

W opracowaniu omówiono potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za upośledzoną perfuzję na poziomie tkankowym [14, 15, 16, 18, 19]. Podsumowano także obecnie stosowane metody zapobiegania zjawisku *no-reflow*. Zaliczają się do nich różne metody manualnej trombektomii stosowane w trakcie interwencji, a także blokery receptora *IIB/IIIa*, których rola w świetle stosowania nowoczesnej terapii przeciwplatekowej nie jest już jednak tak jednoznaczna [2].

W pracy przedstawiono także podstawy teoretyczne wskazujące na potencjalnie korzystne działanie adenozyiny w prewencji i leczeniu zjawiska *no-reflow*, podkreślając, iż adenozyina wydaje się być kluczową składową w złożonym mechanizmie odpowiedzialnym za utrzymanie mikrokrążenia dzięki licznym działaniom farmakologicznym w różnych punktach uchwytu złożonej kaskady zjawisk odpowiedzialnych za niedokrwienno-reperfuzyjne uszkodzenie mięśnia sercowego [18].

W opracowaniu zaprezentowano wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach, które dość jednoznacznie wskazują na ochronny efekt działania adenozyiny podawanej w okresie okołozawałowym. Efekt ten jest szczególnie korzystny, gdy jest ona stosowana w dużych dawkach, w krótkim okresie od początku ostrego niedokrwienia [18].

Praca zawiera także duży rozdział omawiający szczegółowo wyniki dotychczasowych prób klinicznych dotyczących stosowania adenozyiny, począwszy od badań obserwacyjnych, poprzez badania z historyczną grupą kontrolną, aż do prób randomizowanych. Badania te są trudne do porównania z uwagi na ocenianą grupę chorych, różne drogi podawania adenozyiny (dożylnie vs dowieńcowo), wielkość stosowanej dawki leku czy okres jego podawania. Trudność analizy pogłębia fakt, iż niektóre z cytowanych prac, a zwłaszcza trzy największe (AMISTAD-1, AMISTAD-2 oraz ATTACC), pochodzą z ery leczenia trombolitycznego zawału serca. Prace, w których stosowano adenozyinę w trakcie pierwotnej angioplastyki, są niestety zdecydowanie mniej liczne i przeprowadzone na niewielkich grupach chorych, a co więcej w kilku z nich stosowano adenozyinę w małych dawkach, co prawdopodobnie było przyczyną braku korzyści klinicznych [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

W prezentowanej pracy przedstawiono także wyniki pierwszej meta analizy prac (która obejmowała także nasze publikacje) dotyczącej stosowania adenozyiny w ostrych zespołach wieńcowych, która wskazywała na brak wpływu adenozyiny na rokowanie odległe (zgony i zawały serca) pomimo istotnej redukcji incydentów *no-reflow* oraz poprawy parametrów elektrokardiograficznych [46].

5. Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przedstawionego cyklu publikacji można postawić następujące wnioski:

1. Przywrócenie prawidłowego przepływu krwi w naczyniu dozawałowym (przepływ TIMI 3) nie warunkuje właściwej perfuzji na poziomie mikrokrążenia u znacznego odsetka chorych. Niedokrwiennie-reperfuzyjne uszkodzenie mięśnia sercowego w badanej populacji chorych z ostrym zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką jest częste pomimo stosowania współczesnej farmakoterapii.
2. U chorych z nieskuteczną reperfuzją na poziomie mikrokrążenia obserwuje się wyższy odsetek poważnych zdarzeń sercowych (zgon, ponowny zawał, udar, niewydolność serca, niestabilna dławica wymagająca ponownej rewaskularyzacji) oraz niekorzystną przebudowę lewej komory.
3. Zaprezentowana nowa, prosta metoda dowieńcowego podawania adenozyiny jest bezpieczna, a także wydaje się zmniejszać ryzyko niedokrwiennie-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych z ostrym zawałem serca leczonych pierwotną angioplastyką naczyń wieńcowych.
4. Dowieńcowe podawanie adenozyiny w trakcie pierwotnej angioplastyki wieńcowej poprawia analizowane parametry angiograficzne (MBG, TIMI *flow*, cTFC) oraz elektrokardiograficzne (rezolucja uniesień odcinka ST).
5. Stosowanie adenozyiny w oparciu o zaproponowaną metodę poprawia rokowanie odległe, zmniejszając częstość poważnych zdarzeń sercowych (zgon, ponowny zawał, niewydolność serca, dławica wymagająca ponownej rewaskularyzacji).
6. Szersze zastosowanie adenozyiny w trakcie zabiegów pierwotnej angioplastyki chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z uniesieniem odcinka ST winno być poprzedzone przeprowadzeniem kolejnych badań randomizowanych oceniających skuteczność takiego postępowania na większej populacji chorych.

7. Piśmiennictwo

- [1] Szczeklik A, Tendera M. Kardiologia – podręcznik oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
- [2] Steg PhG, James SK, Atar D *et al.* ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
- [3] Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P *et al.* Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *NEJM.* 2013 (published online first).
- [4] Kelly CE, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003; 361: 13–20.
- [5] McManus DD, Gore J, Yarzembki J *et al.* Recent trends in the incidence, treatment and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* 2011; 124: 40–47.
- [6] Gibson CM, Cannon CP, Daley WL *et al.* TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996; 93: 879–888.
- [7] van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H *et al.* Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial infarction Study Group. *Circulation.* 1998; 97: 2302–2306.
- [8] van 't Hof AW, Liem A, de Boer MJ *et al.* Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial infarction Study Group. *Lancet.* 1997; 350: 615–619.
- [9] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007; 13; 357: 1121–1135.
- [10] Verma S, Fedak PW, Weisel RD *et al.* Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002; 105(20): 2332–2336.
- [11] Matsamura K, Jeremy RW, Shaper J *et al.* Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation.* 1998; 97: 795–804.
- [12] Yetgin T, Manintveld OC, Duncker DJ *et al.* Postconditioning against ischemia reperfusion injury: ready for wide application in patients? *Neth Heart J.* 2010; 28: 389–392.
- [13] Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest.* 1985; 76: 1713–1719.
- [14] Gibson CM, Schoming A. Coronary and myocardial angiography. Angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation.* 2004; 109: 3096–3105.
- [15] Jaffe R, Charron T, Puley G *et al.* Microvascular obstruction and the *no-reflow* phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2008; 117: 3152–3156.
- [16] Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 72: 950–957.
- [17] Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP *et al.* Myocardial ischemia/reperfusion injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol.* 2005; 100: 179–190.

- [18] Forman MB, Stone GW, Jackson EK. Role of adenosine as adjunctive therapy in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006; 24: 116–147.
- [19] Kloner RA. *No-reflow* phenomenon: maintaining vascular integrity. *J Cardiovasc Pharmacol Therap.* 2011; 16: 244–250.
- [20] Araszkievicz A, Grygier M, Lesiak M *et al.* Postconditioning – czy modyfikowana reperfuzja może poprawić wyniki pierwotnej angioplastyki wieńcowej? *Kard Pol.* 2012; 70(9): 943–947.
- [21] Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C *et al.* Relation between electrocardiographic ST-segment resolution and early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 343–348.
- [22] Klein LW, Kern MJ, Berger P *et al.* Society of Cardiac Angiography and Interventions: suggested management of the *no-reflow* phenomenon in the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003; 60: 194–201.
- [23] Araszkievicz A, Grygier M, Lesiak M *et al.* Zjawisko niedokrwienno-reperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego a skuteczność pierwotnej angioplastyki w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. *Post Kard Interw.* 2013 (in Press).
- [24] Flaherty JT, Pitt B, Gruber JW *et al.* Recombinant human superoxide dismutase (h-SOD) fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation.* 1994; 89: 1982–1991.
- [25] Mehta SR, Yusuf S, Diaz R *et al.* Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293: 437–446.
- [26] Theroux P, Chaitman BR, Danchin N *et al.* Inhibition of sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high –risk ischemic situations: main results of GUARDIAN trial. *Circulation.* 2000; 102: 3032–3038.
- [27] Zeymer U, Suryapranata H, Monassier JP *et al.* The Na(+)/K(+) exchange inhibitor eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction: results of the Evaluation of the safety and Cardioprotective Effects of Eniporide in Acute Myocardial Infarction (ESCAMI) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1644–1650.
- [28] Ono H, Osanai T, Ishizaka H *et al.* Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive specimen formation. *Am Heart J.* 2004; 148: E15–25.
- [29] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L *et al.* Myocardial *no-reflow* in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 281–292.
- [30] Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC *et al.* Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008; 358: 557–567.
- [31] Stone GW, Webb J, Cox A *et al.* Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized control trial. *JAMA.* 2005; 293: 1063–1072.
- [32] Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1895–1903.

- [33] Olafsson B, Forman MB, Puett DW *et al.* Reduction of reperfusion injury in the canine preparation by intracoronary adenosine: importance of the endothelium and the *no-reflow* phenomenon. *Circulation*. 1997; 76: 1135–1145.
- [34] Babbitt DG, Virmani R, Vildibill HD *et al.* Intracoronary adenosine administration during reperfusion following 3 hours of ischemia: effects on infarct size, ventricular function, and regional myocardial blood flow. *Am Heart J*. 1990; 120: 808–818.
- [35] Claeys MJ, Bosmans J, De Ceuninck M *et al.* Effect of intracoronary adenosine infusion during coronary intervention on myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 9–13.
- [36] Marzilli M, Orsini E, Marraccini P *et al.* Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000; 101: 2154–2159.
- [37] Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA *et al.* Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of ADenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 1711–1720.
- [38] Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW *et al.* AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment acute myocardial infarction (AMISTAD-2). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1775–1780.
- [39] Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ *et al.* Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2400–2405.
- [40] Quintana M, Hjemdahl P, Sollevi A *et al.* ATTACC investigators. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis – results of the ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complications (ATTACC) study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59: 1–9.
- [41] Stoel MG, Marques KM, de Cock CC *et al.* High-dose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: a randomized placebo controlled pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008; 71: 283–289.
- [42] Fokkema ML, Vlaar P, Vogelzang M *et al.* Effect of high-dose intracoronary adenosine administration during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction – a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Intervent*. 2009; 2: 323–329.
- [43] Sakuma T, Motoda C, Tokuyama T *et al.* Exogenous adenosine triphosphate disodium administration during primary percutaneous coronary intervention reduces *no-reflow* and preserves left ventricular function in patients with acute anterior myocardial infarction: a study using myocardial contrast echocardiography. *Int J Cardiol*. 2010; 140: 200–209.
- [44] Desemet W, Bogaert J, Dubois C *et al.* High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011; 32: 867–877.
- [45] Wang J, Chen Y, Zhi G *et al.* Beneficial effect of adenosine on myocardial perfusion treated with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012; 39: 247–252.