

Leczenie pozawałowej niewydolności lewej komory dowieńcowym podaniem autologicznych komórek szpiku kostnego – wstępne doświadczenia z oceną za pomocą obciążeniowego rezonansu magnetycznego

Intracoronary, autologous bone marrow stem cell transplantation for treatment of postinfarction left ventricular dysfunction

Cezary Kępka¹, Krzysztof Kukuła¹, Marcin Demkow¹, Zbigniew Chmielak¹, Łukasz Kownacki², Piotr Rzepecki³, Lidia Chojnowska¹, Witold Rużyłło¹

¹I Klinika Choroby Wieńcowej i Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Zakład Radiologii Klinicznej, Akademia Medyczna, Warszawa

³Klinika Onkologii, Centralny Szpital Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2005; 1, 1: 57–60

Słowa kluczowe: rezonans magnetyczny serca, komórki szpiku kostnego, ostry zawał serca, dysfunkcja lewej komory.

Key words: cardiac magnetic resonance, bone marrow stem cell, acute myocardial infarction, left ventricular dysfunction.

Wstęp

Pozawałowe upośledzenie kurczliwości lewej komory pozostaje wciąż istotnym problemem klinicznym, nawet u pacjentów skutecznie leczonych reperfuzyjnie. Stopień uszkodzenia lewej komory wpływa na rokowanie oraz częstość występowania niepożądanych zdarzeń sercowych. W kilka miesięcy po zawale u części chorych może dochodzić do niekorzystnej przebudowy uszkodzonej lewej komory, z narastaniem objawów niewydolności serca [1]. Z powodu opóźnienia pomiędzy początkiem bólu zawałowego a zastosowaniem leczenia reperfuzyjnego, u niektórych pacjentów pomimo skojarzonego leczenia (farmakologicznego i mechanicznego udrożnienia tętnicy nasierdziowej), dochodzi do istotnego uszkodzenia miokardium. Czasami, pomimo uzyskania angiograficznie prawidłowego przepływu w tętnicy nasierdziowej, brak reperfuzji na poziomie mikrokrążenia powoduje istotne uszkodzenie lewej komory. U tych pacjentów jedynym leczeniem poza farmakoterapią jest transplantacja serca.

Jednocześnie w wielu ośrodkach kardiologicznych trwają badania nad wdrożeniem nowych metod, mają-

cych na celu leczenie pacjentów z pozawałowym uszkodzeniem serca [2, 3]. Badania eksperymentalne pokazują, że podanie progenitorowych komórek szpikowych może przyczynić się do regeneracji mięśnia sercowego [4–6]. W niniejszej pracy przedstawiono wstępne doświadczenia z dowieńcowym podaniem nieselekcjonowanych autologicznych komórek szpiku kostnego i oceną za pomocą obciążeniowego rezonansu magnetycznego.

Materiał i metodyka

Pacjenci

Kandydatami do zastosowania nowej terapii byli pacjenci przyjmowani do naszego ośrodka z rozpoznaniem ostrego zawału ściany przedniej (pierwszego zawału w życiu), u których wykonano skuteczny zabieg pierwotnej angioplastyki gałęzi przedniej zstępującej (GPZ) lewej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu. Dodatkowymi najważniejszymi kryteriami włączenia były: wiek poniżej 75 lat, nieobecność w tętnicach wieńcowych innych zmian miażdżycowych wymagających rewaskularyzacji, uszkodzenie lewej komory (frakcja wyrzutowa – EF ≤50%). Najistotniejsze kryteria wyłączenia to: wstrząs

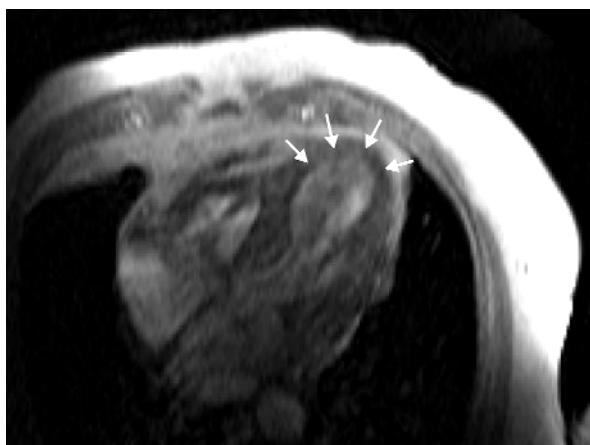
Adres do korespondencji/Corresponding author: dr n. med. Cezary Kępka, I Klinika Choroby Wieńcowej i Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 42 72, faks +48 22 613 38 19, e-mail: ckepka@ikard.pl

kardiogeny, tętnica dozawałowa inna niż GPZ, migotanie przedsionków, wszczepiony układ stymulujący serce, istotna hemodynamiczna wada serca, wywiad choroby układu krwiotwórczego, wywiad choroby nowotworowej.

Stopień uszkodzenia lewej komory określano w wentrykulografii kontrastowej bezpośrednio po zabiegu pierwotnej angioplastyki, a następnie w 2. lub 3. dobie w przekłatkowym badaniu echograficznym. Jeśli w obu tych badaniach stwierdzono frakcję wyrzutową lewej komory nie większą niż 50%, pacjentowi proponowano udział w badaniu.

Metodyka

Na prowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii. Każdy pacjent biorący udział w badaniu, po przeprowadzeniu szczegółowej rozmowy dotyczącej proponowanego sposobu leczenia wyraził świadomą, pisemną zgodę na udział. Pacjenci byli losowo przypisywani do grupy leczonej lub do grupy kontrolnej w proporcji 3:1. W ramach udziału w badaniu (w 3.–5. dobie zawału) w celu precyzyjnej oceny stopnia uszkodzenia lewej komory wykonywano badanie rezonansu magnetycznego serca, badanie echograficzne z kontrastem oraz badania biochemiczne. W grupie leczonej w 4.–5. dobie wykonywano zabieg dowieńcowego podania autologicznych komórek szpiku kostnego. Głównym punktem końcowym w badaniu ocenianym po 6 miesiącach są zmiany ukrwienia, żywotności i kurczliwości mięśnia sercowego określane na podstawie: wentrykulografii kontrastowej podczas cewnikowania lewej komory, obciążeniowego badania metodą rezonansu magnetycznego i badania echograficznego z kontrastem. Drugoplanowymi punktami końcowymi są zmiana



Ryc. 1. Rezonans magnetyczny serca. Ocena funkcji. Rozległe zaburzenia perfuzji. Strzałki pokazują obszar dyskinezy koniuszka i przykoniuszkowych segmentów ściany przedniej

Fig. 1. Cardiac magnetic resonance imaging. Assessment of left ventricular function. Extensive perfusion abnormalities. Apical and anterior wall dyskinesia (arrows)

wydolności wieńcowej oceniana w teście wysiłkowym EKG z pomiarem zużycia tlenu (ergospirometria), poprawa kliniczna w zakresie tolerancji wysiłku i jakości życia, wystąpienie poważnych objawów niepożądanych ze strony układu krążenia: zgonu sercowego, ponownego zawału serca, operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, powtórnej rewaskularyzacji tętnicy dozawałowej, innych poważnych zdarzeń niepożądanych, zaburzeń rytmu serca (częstoskurczów komorowych, migotania/trzepotania komór). Wizyty kontrolne zaplanowano po 1, 6 i 12 miesiącach. W czasie wizyty po 6 miesiącach wykonane będą: kontrolna koronarografia, rezonans magnetyczny i kontrastowe badanie echograficzne.

Badanie rezonansu magnetycznego serca

Wszystkie badania wykonywano w obecności kardiologa, z pełnym monitorowaniem parametrów życiowych, za pomocą aparatu Philips Gyroscan ACS 1.5T. W badaniu oceniano: globalną i odcinkową funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory przy użyciu trójwymiarowej analizy ilościowej (3D); perfuzję tkankową mięśnia sercowego z wykorzystaniem efektu pierwszego przejścia kontrastu (ang. *first-pass*); żywotność metodą późnego kontrastowania (ang. *late enhancement*). Badanie wykonywano w warunkach spoczynkowych oraz po obciążeniu adenozyzną (wlew dożylny 140 µg/kg/min przez 4–6 min). W czasie każdego badania 2-krotnie wykonywano szybkie wstrzyknięcie (bolus) środka kontrastowego (Magnevist 0,05 mmol/kg masy ciała; przepływ 4 ml/s), w spoczynku oraz w czasie wlewu adenozyzny. Podstawowe parametry obrazowania to: sekwencja TFE; TR=9,5 [ms]; TE=4,5 [ms]; Flip angle=30 deg; rozdzielczość obrazów: 256x256; liczba obrazowanych faz/cykl: 13 (dla HR=70 BPM); bramkowanie sygnałem EKG; grubość warstwy 8 mm lub mniej; odstęp między warstwami 0 mm; akwizycja każdej warstwy podczas wydechu pacjenta trwającego ok. 15 s. Wyniki badań opracowywane są przez 2 specjalistów radiologów, którzy nie znają wyników randomizacji.

Zabieg podania komórek szpiku kostnego

Szpik kostny w ilości 50 ml pobierany był z talerza biodrowego w sposób typowy. Komórki szpiku, po jałowym pobraniu, zostały poddane dalszej obróbce i przygotowaniu przy użyciu metodyki analogicznej do stosowanej przy autotransplantacji szpiku. Pobrany materiał został początkowo przefiltrowany przez *Bone Marrow Collection Kit* (Baxter) w celu usunięcia odłamków kostnych i rozbicia grudek szpiku. Następnie za pomocą urządzenia do separacji w układzie zamkniętym zostały wyizolowane komórki jednojądrzaste. Liczba komórek jednojądrzastych (w tym CD34+ i AC133+) określona została za pomocą cytometrii przepływowej. Komórki wykorzystywane do badania

zostały, po odwirowaniu i oddzieleniu tłuszczu, polichowane i zawieszono w heparynizowanej soli fizjologicznej z dodatkiem 5% albumin w objętości 15 ml i były przechowywane w temp. 4°C. Po około 6–8 godzinach od pobrania wykonywano zabieg podania komórek szpikowych. Po wykonaniu kontrolnej koronarografii do tętnicy dozawałowej wprowadzano cewnik balonowy typu *over the wire*, do poziomu implantowanego wcześniej stentu. Balon wypełniany był pod niskim ciśnieniem tak, aby zamknąć przepływ przez tętnicę. Przez kanał cewnika podawano zawiesinę komórek szpiku w ilości 5 ml w ciągu 2,5–3 minut. Następnie balon opróżniano na ok. 3 minuty, aby pozwolić na reperfuzję. Manewry te powtarzano 3-krotnie, aby podać w sumie 15 ml szpiku, unikając jednocześnie istotnego niedokrwienia. Po zabiegu powtarzano angiografię tętnicy dozawałowej. Podobną metodę dowieńcowego podawania komórek szpiku u pacjentów po zawale serca stosowali inni autorzy.

Obserwacje wstępne

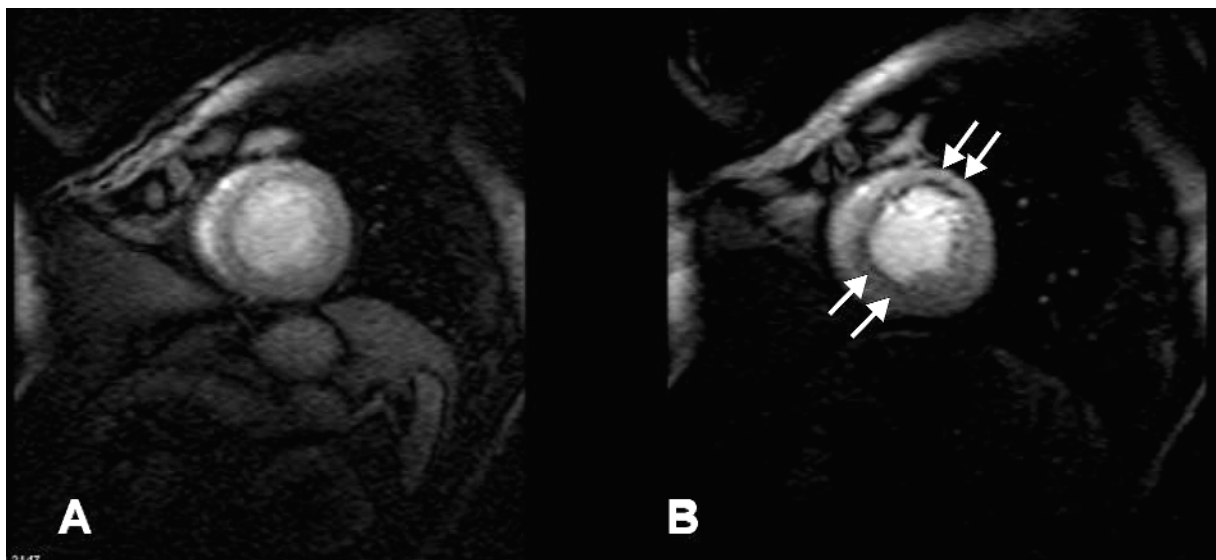
Od grudnia 2004 r. do lipca 2005 r. nową metodę leczenia zaproponowano 22 osobom. Trzech pacjentów nie wyraziło na nie zgody. U wszystkich pozostałych pacjentów wykonano zabiegi i badania przewidziane w harmonogramie. U 2 pacjentów konieczne było przerwanie badania rezonansu magnetycznego serca na ich prośbę (u 1 z nich badanie było niediagnostyczne). U innego pacjenta w ostatniej fazie badania wystąpił niewielki, kilkuminutowy ból w klatce piersiowej, bez dal-

szych następstw klinicznych. W czasie ciągłego wlewu adenozyiny 4 pacjentów zgłaszało uczucie gorąca i zaczerwienienia twarzy, co nie było wskazaniem do przerwania badania. Nie wystąpiły żadne powikłania związane z badaniem rezonansu magnetycznego. Podanie środka kontrastowego oraz adenozyiny w czasie badania, powodujące zwiększenie czułości badania, umożliwiło precyzyjniejszą identyfikację obszaru uszkodzonego/niedokrwionego.

U 1 pacjenta na kilka godzin przed zabiegiem podania szpiku doszło do zakrzepicy we wcześniej implantowanym stencie. Chory ten miał wykonany zabieg ponownego udrożnienia GPZ, a kilka godzin później zabieg podania komórek szpikowych. Jedna pacjentka 2 miesiące po zabiegu miała implantowany defibrylator z powodu stwierdzenia u niej złożonych form komorowych zaburzeń rytmu przy obecności niskiej frakcji wyrzutowej po przebyłym zawale serca. Inny pacjent był hospitalizowany z powodu niespecyficznego bólu w klatce piersiowej. W czasie obserwacji trwającej od 1 do 6 miesięcy nie stwierdzono wystąpienia innych niepożądanych zdarzeń sercowych.

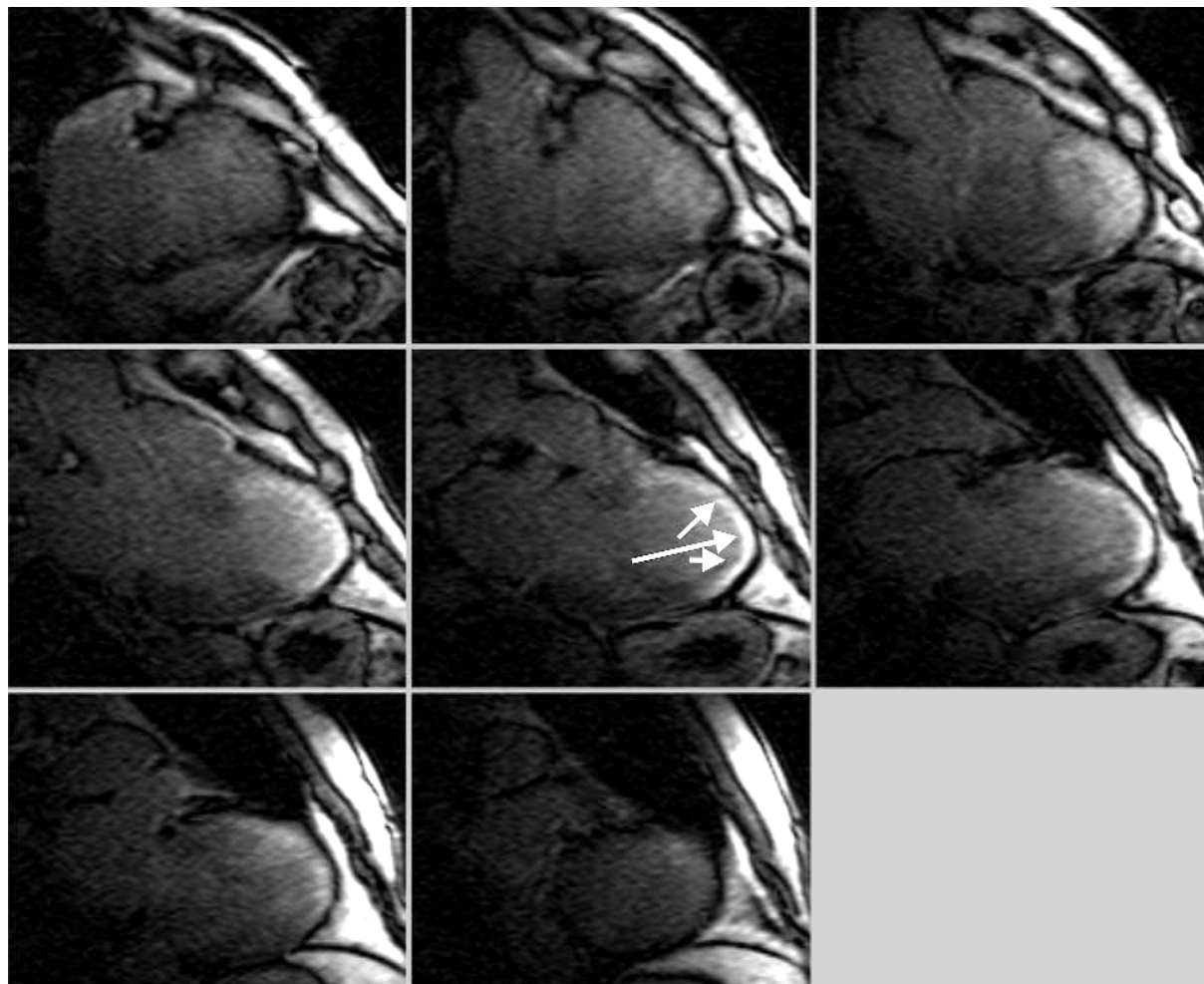
Wnioski

Zabieg dowieńcowego podania autologicznych komórek szpikowych jest bezpieczny i technicznie możliwy do wykonania u pacjentów w pierwszych dobach zawalu serca. Zabieg ten wykonywany w miejscowym znieczuleniu jest ponadto dobrze tolerowany przez pacjenta.



Ryc. 2. Rezonans magnetyczny serca. Przekrój w osi krótkiej. Ocena perfuzji. Badanie w warunkach spoczynkowych (A) oraz w czasie wlewu adenozyiny (B). Strzałki pokazują nasilone zaburzenia perfuzji ujawniające się dopiero po obciążeniu farmakologicznym

Fig. 2. Cardiac magnetic resonance imaging. Short axis view. Assessment of perfusion. Scans at rest (A) and during adenosine infusion (B). Regions of intensive perfusion abnormalities (dark areas, arrows) can only be detected during pharmacological stress



Ryc. 3. Rezonans magnetyczny serca. Ocena żywotności. Seria obrazów uzyskanych około 15 minut po podaniu środka kontrastowego. Bardzo dobrze widoczne jawisko późnego kontrastowania (*late enhancement*) obrazujące bliznę pozawałową

Fig. 3. Cardiac magnetic resonance imaging. Assessment of viability. Late enhancement scans obtained 15 minutes after gadolinium injections. The bright signal indicates nonviable myocardium (arrows)

Ocena serca w rezonansie magnetycznym z podaniem adenozyliny i kontrastu u pacjentów w 3.–5. dobie zawału jest metodą nowatorską. Porównanie rejestracji w spoczynku i w czasie wlewu adenozyliny umożliwia stwierdzenie, że wykonanie badania obciążeniowego pozwala na bardziej precyzyjną lokalizację strefy, w której występują zaburzenia perfuzji. Dodatkowo analiza badań, które zostaną wykonane 6 miesięcy po zawałe może pozwolić na próbę oceny rzeczywistych zmian w zaburzeniach perfuzji. Z innych doniesień wynika, że część obciążeniowa badania u pacjentów z ostrym zawałem nie jest wykonywana lub badanie wykonywane jest w odleglejszych dobach zawału [3]. Nasze doświadczenia pokazały, że przyjęty protokół badania jest bezpieczny i technicznie możliwy do wykonania. Według naszej wiedzy są to pierwsze w Polsce badania obciążeniowego rezonansu magnetycznego serca wykonywane u pacjentów w pierwszych dobach zawału.

Praca realizowana w ramach grantu zamawianego KBN, numer: PBZ-KBN-099/P05/03.

Piśmiennictwo

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-1172.
2. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J i wsp. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 141-148.
3. Schachinger V, Assmus B, Britten MB i wsp. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute Myocardial Infarction. Final one-year results of the TOPCARE-AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1690-1699.
4. Orlic D, Kajisutra J, Chimenti S i wsp. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-705.
5. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H i wsp. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 634-637.
6. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ i wsp. Neovascularisation of ischemic myocardium by humans bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-436.