

# Autoreferat

Dr n. med. Miłosz Jarosław Jaguszewski



I Katedra i Klinika Kardiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

1. **Imię i nazwisko:** Miłosz Jarosław Jaguszewski

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:**

2007 – lekarz medycyny (Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk)

2012 – doktor nauk medycznych (Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk). Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wartość prognostyczna parametrów koronarograficznych w ocenie skuteczności rekanalizacji przewlekłych zamknięć naczyń wieńcowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową”. Promotor: prof. dr hab. med. Andrzej Rynkiewicz

3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.**

2008 - 2010 - Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny; stanowisko: młodszy asystent, rezydent

2010 - 2014 - University Heart Center, University Hospital Zurich; stanowisko: asystent

2010 - 2014 - Foundation for Cardiovascular Research, Zurich Heart House; stanowisko: research and clinical fellow

**4. Wskazanie osiągnięcia,\* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

**A) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:**

"Diagnostyka i optymalizacja inwazyjnych strategii terapeutycznych u pacjentów kierowanych do pracowni hemodynamicznej z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego"

**B) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)**

**1. Jaguszewski M**, Ghadri JR, Seifert B, Hiestand T, Herrera P, Gaemperli O, Landmesser U, Maier W, Nallamothu BK, Windecker S, Lüscher TF, Templin C, Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Patients with Cardiogenic Shock: A Comparison by Propensity Score Analysis, J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014 Jun 28. DOI: 10.2459/JCM.000000000000106 (**Impact Factor 1.407**)

**2. Jaguszewski M**, Ghadri JR, Diekmann J, Bataiosu RD, Hellermann J, Sarcon A, Siddique A, Baumann L, Stähli B, Lüscher TF, Maier W, Templin C, Acute Coronary Syndromes in Octogenarians referred for invasive evaluation: Treatment Profile and Outcomes, Clinical Res Cardiol 2014 Aug 21. DOI 10.1007/s00392-014-0756-5 (**Impact Factor 4.167**)

**3. Jaguszewski M**, Radovanovic D, Nallamothu BK, Luescher TF, Urban P, Eberli FR, Bertel O, Pedrazzini GB, Windecker S, Jeger R, Erne P, for the AMIS Plus Investigators, Multivessel Versus Culprit Vessel Percutaneous Coronary

Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction: Is More Worse?,  
Eurointervention 2013, Dec 23;9(8):909-15 (**Impact Factor 3.758**)

**4. Jaguszewski M**, Radovanovic D, Nallamothu BK, Urban P, Erne P, for the AMIS Plus Investigators, Drug-eluting stents compared to bare-metal stents improve short-term survival in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention - A Nationwide Prospective Analysis of AMIS (Acute Myocardial Infarction in Switzerland) Plus Registry, Kardiol Pol. 2014;72(4):315-23 (**Impact Factor 0.519**)

**5. Jeger R, Jaguszewski M**, Nallamothu BK, Lüscher TF, Urban F, Pedrazzini GB, Erne P, Radovanovic D, Acute Multivessel Revascularization Improves 1-Year Outcome in ST-Elevation Myocardial Infarction. A Nationwide Study Cohort from AMIS Plus Registry, Int J Cardiol 2014 Mar 1;172(1):76-81 (**Impact Factor 6.175**)

**6. Jaguszewski M**, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Franke J, Fijalkowski M, Nowak R, Fijalkowska M, Volkmann I, Katus HA, Wollert KC, Bauersachs J, Erne P, Lüscher TF, Thum T, Templin C, A Signature of Circulating microRNAs Differentiates Takotsubo Cardiomyopathy from Acute Myocardial Infarction, Eur Heart J 2014 Apr;35(15):999-1006 (**Impact Factor 14.723**)

Sumaryczny **Impact Factor** prac składających się na osiągnięcie naukowe: **30.749 punktów**, będąc pierwszym autorem wszystkich **6 publikacji oryginalnych** składających się na osiągnięcie naukowe. Wszystkie wymienione wyżej prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.



**C) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

Ponad trzy dekady minęły od prawdziwego przełomu w kardiologii - pierwszej angioplastyki naczynia wieńcowego, dokonanej przez Andreeasa Gruntziga w Szpitalu Uniwersyteckim w Zurychu. Stały postęp w diagnostyce i strategii postępowania ułatwia rozpoznanie oraz poprawia rokowanie pacjentów przyjmowanych do pracowni inwazyjnej, szczególnie tych poddawanych pierwotnym interwencjom wieńcowym (ang. primary percutaneous coronary intervention, pPCI) w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego (ang. acute coronary syndrome, ACS). Nowoczesny sprzęt zwiększa efektywność diagnostyczną a szybka i dokładna diagnoza umożliwia zastosowanie optymalnej terapii.

Celem omawianych prac jest analiza roli nowoczesnych technik diagnostycznych oraz optymalizacji interwencyjnych strategii terapeutycznych w grupie pacjentów kierowanych do pracowni hemodynamicznej.

***Wielonaczyniowa pPCI w zawale serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)***

Mimo udokumentowanej w badaniu PRAMI (Wald, D. S. i wsp., N Engl J Med. 2013 Sep 19;369(12):1115-23) przewagi wielonaczyniowej interwencji (ang. multivessel-PCI, MV-PCI) w ostrej fazie STEMI nad izolowaną interwencją naczynia dożawałowego (ang. infarct-related artery-PCI, IRA-PCI), dane dotyczące korzyści z MV-PCI u pacjentów przyjmowanych z rozpoznaniem STEMI są nadal ograniczone. Aktualne wytyczne nie rekomendują wielonaczyniowej interwencji w ostrej fazie

STEMI (wskazanie klasy IIIC), z wyłączeniem pacjentów we wstrząsie kardiogenym. W badaniu pt: *Multivessel versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: is more worse?* analizowano, którzy pacjenci poddawani są MV-PCI w STEMI i czy MV-PCI prowadzi do poprawy lub pogorszenia rokowania w porównaniu z IRA-PCI po stratyfikacji pacjentów pod względem ryzyka. Wśród pacjentów ze STEMI włączonych do rejestru Szwajcarskiego AMIS Plus (Acute Myocardial Infarction in Switzerland) (Ryc. 1) w latach 2005-2012 (n=12000), zidentyfikowano 4941 pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową. 3833 (77.6%) chorych poddano zabiegowi naczynia dozawałowego, a 1108 pacjentów (22.4%) poddano interwencji wielonaczyniowej. Interwencja wielonaczyniowa była częstsza u pacjentów wysokiego ryzyka, tj. po reanimacji (8.6% vs. 5.9%,  $p<0.01$ ), u pacjentów z Killip III/IV (12.3% vs. 6.2%,  $p<0.001$ ) oraz w grupie pacjentów z interwencją pnia lewej tętnicy wieńcowej (14.5% vs. 2.7%,  $p<0.001$ ). Ogólnie, śmiertelność wewnątrzszpitalna po interwencji wielonaczyniowej była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z interwencją naczynia dozawałowego (7.3% vs. 4.4%,  $p<0.001$ ). Różnica w śmiertelności była jednak nieistotna po stratyfikacji pacjentów względem ryzyka: 22.2% vs. 21.7% w grupie wysokiego ryzyka ( $p=1.00$ ), oraz 2.0% vs. 2.0% u pacjentów niskiego ryzyka ( $p=1.00$ ). Wiek, indeks Charlsona, zatrzymanie krążenia i Killip III/IV stanowiły niezależne czynniki ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego (odpowiednio: OR 1.06, 95% CI: 1.04-1.07,  $p<0.001$ ; OR 1.83, 95% CI: 1.32-2.54,  $p<0.001$ ; OR 4.62, 95% CI: 3.18-6.72,  $p<0.001$ ; OR 12.2, 95% CI: 8.81-16.8,  $p<0.001$ ). MV-PCI nie stanowiła niezależnego czynnika zgonu (OR 1.22, 95% CI: 0.86-1.71,  $p=0.26$ ). Podsumowując, pacjenci wysokiego ryzyka są częściej poddawani wielonaczyniowej interwencji w ostrej fazie STEMI. Wielonaczyniowa interwencja w STEMI nie jest związana z wyższą śmiertelnością po stratyfikacji pacjentów w oparciu o ich ryzyko.



W badaniu pt: *Acute Multivessel Revascularization Improves 1-Year Outcome in ST-Elevation Myocardial Infarction. A Nationwide Study Cohort from AMIS Plus Registry* analizowano śmiertelność oraz częstość poważnych zdarzeń sercowych i naczyniowo-mózgowych (zgon, ponowny zawał serca, hospitalizacja z przyczyn sercowych, reinterwencja i udar mózgu) w obserwacji rocznej po wielonaczyniowej i jednonaczyniowej interwencji w ostrej fazie STEMI. Spośród 8330 pacjentów włączonych do Szwajcarskiego Rejestru Zawałów Serca (AMIS Plus Registry) (Ryc. 1), 1909 pacjentów miało wielonaczyniową chorobę wieńcową (ang. multivessel disease, MVD). 442 pacjentów (23%) przeszło jednoczasową MV-PCI w STEMI, 1467 (77%) pacjentów poddano IRA-PCI. Pomimo, iż śmiertelność w obu grupach była podobna (2.7% vs. 2.7%,  $p=1.00$ ), obserwowano istotną różnicę w częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (MV-PCI vs. IRA-PCI: 15.6% vs. 20.0%,  $p=0.038$ ), głównie z powodu znacznej redukcji ponownych reinterwencji i hospitalizacji z przyczyn sercowych po MV-PCI. W wieloczynnikowej regresji logistycznej MV-PCI (OR 0.69, 95%CI 0.51-0.93,  $p=0.017$ ) i choroby towarzyszące (Charlson index  $\geq 2$ ; OR 1.42, 95%CI 1.05-1.92,  $p=0.025$ ) były niezależnymi predyktorami zdarzeń sercowo-naczyniowych.

### ***Stenty uwalniające leki (ang. drug-eluting stents, DES) w ostrym zawałe serca***

Implantacja stentów do naczyń wieńcowych jest obecnie powszechnie stosowaną metodą leczenia zarówno w stabilnej chorobie wieńcowej, jak i w ACS. Pierwotnie stosowane stenty metalowe (ang. bare-metal stents, BMS) wyeliminowały zjawisko negatywnego remodelingu co poprawiło odległe wyniki leczenia choroby wieńcowej w porównaniu z samą angioplastyką balonową (ang. plain-old balloon angioplasty, POBA). Problemem była jednak restenoza, która występowała w około 20-30% przypadków po implantacji BMS. Obecnie coraz częściej stosuje się stenty

uwalniające leki (ang. drug-eluting stents, DES), które stanowią jedną z najskuteczniejszych metod zapobiegania i leczenia restenozy. Podstawowym problemem DES były częste epizody zakrzepicy w stencie, które zostały skutecznie wyeliminowane wraz z ekspansją stentów nowej generacji uwalniających zotarolimus, everolimus i biolimus, posiadających cieńsze przęsła przy wystarczającej sile radialnej zapobiegającej zjawisku *recoil*. Choć DES stosowane są powszechnie w grupie pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, nadal niewiele jest danych dotyczących implantacji DES w ACS, opartych na dużych grupach badanych. Ponadto, nie przeanalizowano czy implantacja DES wpływa na odległe rokowanie u pacjentów z ACS wysokiego ryzyka, szczególnie tych we wstrząsie kardiogennym.

Badanie pt: *Drug-eluting stents compared to bare-metal stents improve mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention - A Nationwide Prospective Analysis of AMIS* jest kolejną analizą z Szwajcarskiego Rejestru AMIS Plus, która miała na celu porównanie zdarzeń sercowo-naczyniowych po implantacji DES i BMS w grupie pacjentów przyjętych do pracowni hemodynamicznej z rozpoznaniem ostrego zawału serca (ang. acute myocardial infarction, AMI). Prospektywna analiza obejmowała pacjentów przyjętych do 64 placówek pełniących 24-godzinny dyżur zawałowy w Szwajcarii w latach 2005-2013. Pierwotny punkt końcowy obejmował zgon wewnątrzszpitalny, drugorzędowy złożony punkt końcowy obejmował zgon, ponowny zawał serca oraz udar/TIA. Z 20464 pacjentów włączonych do rejestru z rozpoznaniem AMI, 15026 zostało poddanych pPCI, a u 13442 pacjentów implantowano stent - u 10094 DES i u 2260 BMS. Całkowita śmiertelność była istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów z implantowanym DES (DES vs. BMS: 2.6% vs. 7.1%,  $p < 0.001$ ). Częstość występowania złożonego punktu końcowego była również istotnie statystycznie niższa po implantacji DES (DES vs. BMS: 3.5% vs. 7.6%,  $p < 0.001$ ). Implantacja DES



była niezależnym negatywnym predyktorem zgonu wewnątrzszpitalnego (adjusted odds ratio [aOR], 0.54; 95% confidence interval [CI], 0.39 - 0.76;  $p < 0.001$ ).

Subanaliza badania *Acute Multivessel Revascularization Improves 1-Year Outcome in ST-Elevation Myocardial Infarction. A Nationwide Study Cohort from AMIS Plus Registry* wykazała podobną istotną redukcję śmiertelności oraz częstości złożonego punktu końcowego po implantacji DES w porównaniu z BMS (odpowiednio: 2.1% vs. 7.4%,  $p = 0.026$ ; 14.1% vs. 25.9%,  $p = 0.042$ ) u pacjentów poddanych MV-PCI w ostrej fazie STEMI.

Badanie pt. *Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Patients with Cardiogenic Shock: A Comparison by Propensity Score Analysis* stanowi pierwszą analizę pacjentów z ACS powikłanym wstrząsem kardiogenym, gdzie zbadano wpływ implantacji DES na rokowanie odległe. Dotychczasowe badania randomizowane potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo DES w AMI, jakkolwiek najczęściej nie dotyczą pacjentów najwyższego ryzyka. Pacjenci zaintubowani, po reanimacji często nie są włączni do badań wieloośrodkowych, dlatego wyniki dobrze przeprowadzonych rejestrów włączających kolejnych pacjentów, choć obarczone ryzykiem tzw. *selection bias*, niosą ważną informację dla lekarzy w codziennej praktyce. Dotychczas publikowane badania oparte na grupach pacjentów ze wstrząsem kardiogenym wskazywały, iż wczesna interwencja w ostrej fazie ma istotny wpływ na rokowanie pacjentów. Wskazano ponadto, iż jednoczasowa wielonaczyniowa interwencja u pacjentów we wstrząsie kardiogenym w istotny sposób poprawia rokowanie pacjentów. Niniejsze badanie, oparte na rejestrze pacjentów z Zurich Acute Coronary Syndrome (ZACS) - Registry, wskazuje, po raz pierwszy, iż DES implantowane podczas pPCI zmniejszają śmiertelność oraz częstość wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji krótkoterminowej (odpowiednio: 29 vs. 56%,  $p < 0.001$ ; 34 vs. 58%,  $p = 0.001$ ) jak i

odległej (odpowiednio: HR 0.43, 95% CI 0.29-0.65,  $p < 0.001$ ; HR 0.49, 95% CI 0.34-0.71,  $p < 0.001$ ). Wyniki potwierdziły się po implementacji tzw. *propensity score adjustment*, analizy statystycznej zastosowanej celem redukcji *selection bias*.

### **Znaczenie leczenia inwazyjnego u pacjentów w wieku powyżej 80 lat**

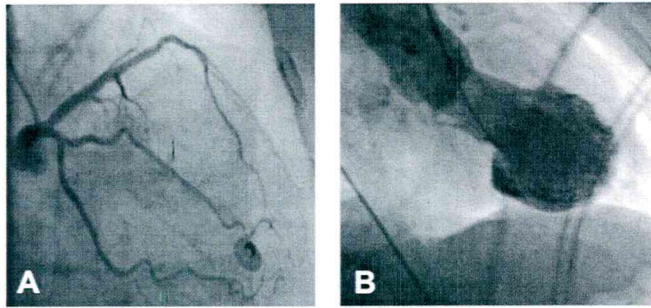
Wraz ze wzrostem średniej długości życia populacji, średnia wieku pacjentów kierowanych celem koronarografii z powodu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej także wzrosła istotnie w ostatnich dziesięcioleciach. Celem badania pt: *Acute Coronary Syndromes in Octogenarians referred for invasive evaluation: Treatment Profile and Outcomes* była ocena rokowania pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat kierowanych celem wykonania szybkiej diagnostyki inwazyjnej z powodu ACS. W grupie 2612 pacjentów przyjętych do Uniwersyteckiego Centrum Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Zurichu w latach 2007-2012 z rozpoznaniem ACS celem koronarografii, 11.3% miało  $\geq 80$  lat ( $n=296$ ), przy czym wiek tej subpopulacji rósł istotnie w poszczególnych latach. Śmiertelność wewnątrzszpitalna była istotnie wyższa w grupie pacjentów  $\geq 80$  lat w stosunku do grupy pacjentów w wieku poniżej 80 lat (7.4% vs. 4.5%,  $p=0.026$ ). Również częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji była istotnie wyższa w grupie pacjentów w wieku  $\geq 80$  w stosunku do tych w wieku poniżej 80 lat (12.5% vs. 7.3%,  $p=0.002$ ). W grupie pacjentów starszych nie obserwowano korelacji między wiekiem i wystąpieniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (dla zgonu: OR 0.99, 95%CI 0.84-1.16,  $p=0.915$ ; dla złożonego punktu końcowego: OR 1.10, 95%CI 0.88-1.36,  $p=0.412$ ). Skurczowe ciśnienie tętnicze (OR 0.97 95%CI 0.94-0.99,  $p=0.0058$ ), maksymalny poziom kinazy kreatynowej (OR 1.00, 95%CI 1.00-1.00,  $p=0.033$ ) oraz maksymalny poziom NT-proBNP (OR 1.00, 95%CI 1.00-1.00,  $p=0.0225$ ) były



niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu. Natomiast skurczowe ciśnienie tętnicze (OR 0.98, 95%CI 0.96-0.99, p=0.0384) oraz maksymalny poziom CRP (OR 1.01, 95%CI 1.00-1.01, p=0.0265) stanowiły niezależny czynnik ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego. Niniejsze badanie potwierdziło istotnie wyższą śmiertelność i częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego w grupie pacjentów  $\geq 80$  roku życia pomimo zastosowania nowoczesnych strategii terapeutycznych. Jakkolwiek, wczesna rewaskularyzacja w grupie pacjentów  $\geq 80$  roku życia okazała się bezpieczna i efektywna. Na uwagę zasługuje fakt, iż różnica w częstości występowania punktów końcowych była znacznie niższa jeśli porównamy wyniki niniejszego badania z wynikami innych dużych rejestrów tj. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), Euroheart acute coronary syndrome survey czy Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction, MITRA) registry.

***Nowe biomarkery w ostrych stanach kardiologicznych - pierwszy charakterystyczny biomarker różnicujący kardiomiopatię Takotsubo z ostrym zawałem serca (ang. acute myocardial infarction, AMI)***

Kardiomiopatia Takotsubo (ang. Takotsubo cardiomyopathy, TTC) to zespół objawów ostrej niewydolności serca, którego obraz kliniczny w pierwszej fazie jest trudny do różnicowania z AMI. TTC uznawana wcześniej za łagodną chorobę serca, jest w ostrej fazie stanem zagrażającym życiu. Dotyka ok. 2.5% pacjentów skierowanych do pracowni hemodynamicznej z podejrzeniem AMI. TTC pojawia się nagle, zwykle w sytuacji stresowej i dotyczy głównie kobiet w wieku postmenopauzalnym. Pacjenci mają typowe bóle wieńcowe, często uniesienie odcinka ST w badaniu elektrokardiograficznym, podniesiony poziom troponin. W badaniu angiograficznym naczynia wieńcowe są drożne mimo odcinkowych zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego w obrazie echokardiograficznym (Ryc. 2). W przeciwieństwie do AMI,



Rycina 2. A. Lewa tętnica wieńcowa bez zmian w koronarografii. B. Wentrykulografia wykazała akinezę segmentów koniuszkowych i koniuszka lewej komory serca i hiperkinezę segmentów podstawnych z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction, LVEF) 35–40%.

funkcja skurczowa serca u pacjentów z TTC wraca do normy.

Profil pacjentów z TTC nie jest jednak dobrze poznany, a w 10% przypadków TTC wikłają komplikacje w postaci

komorowych zaburzeń rytmu serca, wstrząsu kardiogenego czy pęknięcia ściany mięśnia lewej komory serca. Nie ma obecnie specyficznego markera pozwalającego na szybką diagnostykę choroby a stosowanie katecholamin w ostrej fazie TTC jest kontrowersyjne.

### Era mikroRNA

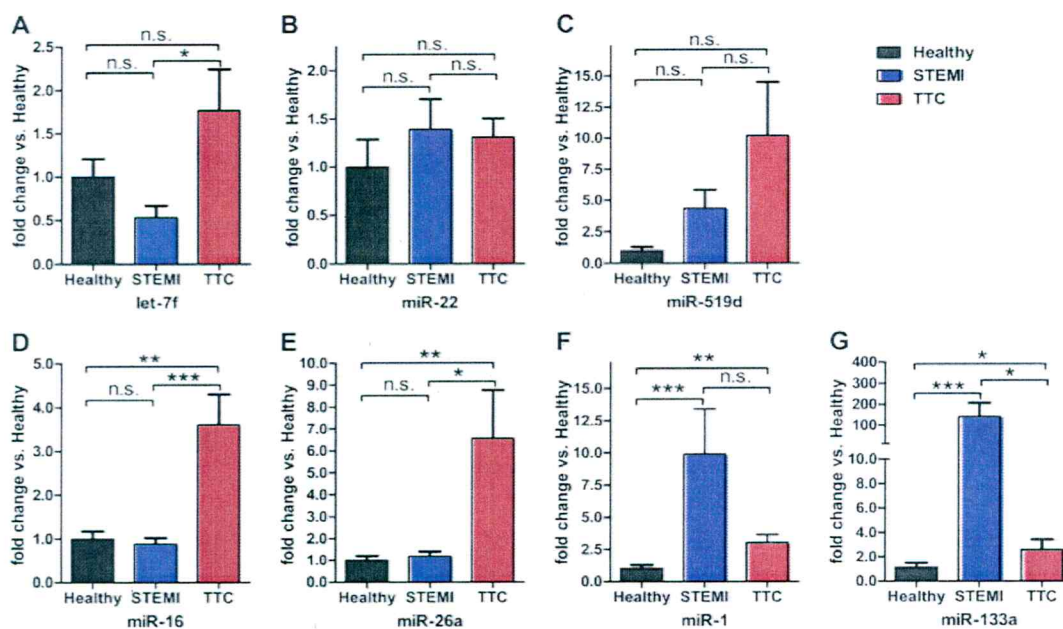
MikroRNA to małe niekodujące cząsteczki RNA, składające się z ca. 22 kwasów nukleinowych biorących udział w ekspresji genów. W ludzkim genomie zidentyfikowano zakodowanych około 1000 specyficznych mikroRNA, które regulują ekspresję co najmniej 30% wszystkich genów. Wykazano, iż mikroRNA zaangażowane są w regulację wielu procesów komórkowych, takich jak proliferacja, różnicowanie, dojrzewanie i śmierć komórki. Krążące mikroRNA mogą stanowić biomarkery wielu chorób, m.in. kardiomiopatii, niewydolności serca, ostrego niedokrwienia kończyn dolnych, zawału mięśnia sercowego, choroby niedokrwiennej serca. Zarówno tkankowy jak i komórkowy specyficzny profil ekspresji może bezpośrednio odzwierciedlać stan chorobowy.

W badaniu *A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acutemyocardial infarction*, celem identyfikacji specyficznego i czułego biomarkera różnicującego TTC z AMI pobrano krew od kolejnych pacjentów przyjętych z rozpoznaniem TTC, AMI oraz od zdrowych pacjentów stanowiących



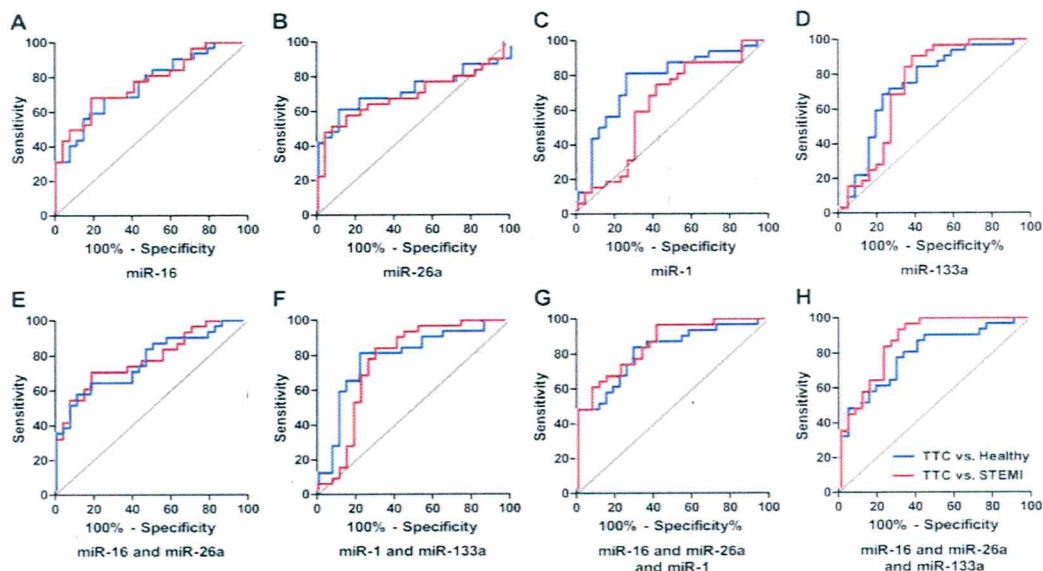
grupę kontrolną. Następnie przeprowadzono izolację materiału RNA stosując dedykowane zestawy MiRNeasy Isolation Kit (Qiagen, Hilden, Niemcy). Celem oznaczenia profilu mikroRNA przeprowadzono najpierw skrining stosując specjalnie przygotowaną mikromacierz (TaqMan Human MicroRNA Card A and B Array, ver. 2.0, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), a następnie walidację wybranych kandydatów w oparciu o wynik skriningu oraz dostępną literaturę, stosując metodę *real time-PCR*.

Analizując wyniki oznaczenia poziomów mikroRNA oraz ich walidacji stwierdzono amplifikację trzech charakterystycznych mikroRNA: miR-16, miR-26a i let-7f w grupie pacjentów z TTC w porównaniu z populacją STEMI (odpowiednio:  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.05$  i  $p < 0.05$ ) i amplifikację dwóch mikroRNA: miR-16 i miR-26a w grupie TTC w porównaniu z populacją pacjentów zdrowych (w obu przypadkach:  $p < 0.0001$ ) (Ryc. 3). Zgodnie z wcześniejszymi badaniami obserwowano wysoką amplifikację miR-1 oraz miR-133a u pacjentów z STEMI w stosunku do pacjentów zdrowych (w obu przypadkach:  $p < 0.0001$ ) oraz miR-133a w stosunku do pacjentów z TTC ( $p < 0.05$ )



Rycina 3. Amplifikacje let-7f (A), miR-22 (B), miR-519d (C), miR-16 (D), miR-26a (E), miR-1 (F) i miR-133a (G) w grupach TTC, STEMI i pacjentów zdrowych. (*Eur Heart J* 2014 Apr;35(15):999-1006)

(Ryc. 3). Dokonując analizy czułości i specyficzności poszczególnych mikroRNA oraz

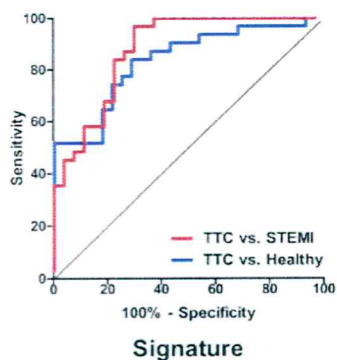


Rycina 4. Krzywe ROC dla poszczególnych mikroRNA jak i kombinacji mikroRNA. (*Eur Heart J* 2014 Apr; 35(15):999-1006)

ich kombinacji stwierdziliśmy, iż kompleks czterech mikroRNA: miR-16, miR-26a, miR-1 i miR-133a stanowi charakterystyczny biomarker TTC, różnicując tę chorobę z zawałem serca (area under curve, AUC 0.881, 95%CI 0.793-0.968,  $p < 0.0001$ ; czułość 96.77%, specyficzność 70.37%) (Ryc. 4 i 5).

Wartym zauważenia jest fakt, iż profil markerów wykryty u pacjentów z TTC odpowiada profilowi występującemu również u pacjentów z depresją (miR-16 i miR-

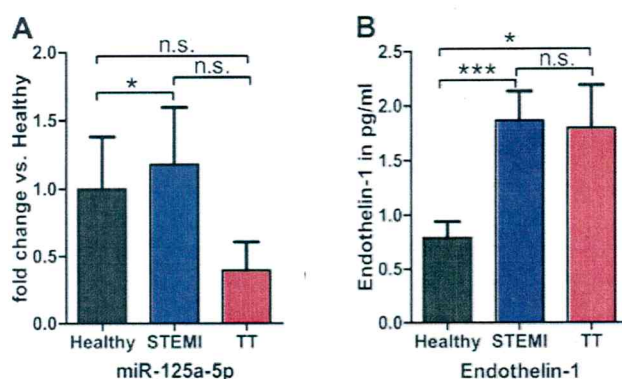
26a), obarczonych stresem (miR-16), jak i uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (miR-16 i miR-26a). Obniżony poziom miR-125a regulującego ekspresję genu dla endoteliny-1 oraz podwyższony poziom endoteliny-1 u pacjentów z TTC wskazuje, iż przyczyną tej kardiomiopatii może być uszkodzenie mikrokrążenia wieńcowego (Ryc. 6).



Rycina 5. Krzywe ROC dla kompleksu 4 mikroRNA stanowiących biomarker dla TTC: miR-16, miR-26a, miR-1 i miR-133a (*Eur Heart J* 2014 Apr; 35(15):999-1006)

Podsumowując, analiza mikroRNA, regulujących ekspresję genów targetowych, wpływających na





**Rycina 6.** Amplifikacja miR-125a-5p (A) i endoteliny-1 (B) w grupach pacjentów z TTC, STEMI i w grupie pacjentów zdrowych. (*Eur Heart J* 2014 Apr;35(15):999-1006)

funkcje poszczególnych komórek i tkanek, ma potencjalne znaczenie kliniczne nie tylko w diagnostyce, ale pozwala z dużym przybliżeniem określić etiologię choroby. Ekspresja charakterystycznych mikroRNA wskazuje, iż TTC może być

ściśle powiązana z układem serotonergicznym, a więc ośrodkowym układem nerwowym oraz uszkodzeniem mikrokrążenia wieńcowego. To może tłumaczyć występowanie choroby również u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, u których uszkodzenie mikrokrążenia wieńcowego jest powszechnie spotykane.

### **Implikacje kliniczne i zastosowanie**

Nowoczesna diagnostyka i różnicowanie ACS może zwiększyć bezpieczeństwo pacjenta oraz ułatwić pracę lekarza w codziennej praktyce. Mimo, iż technologia oparta na poszukiwaniu charakterystycznych markerów za pomocą np. mikroRNA jest droga i niełatwa, obecnie trwają prace nad zwiększeniem dostępności tej metodologii, jak i znacznym skróceniem czasu oczekiwania na wynik badania. Sprawa szybkiej i adekwatnej diagnostyki różnicowej pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ACS ma swoje implikacje, głównie ze względu na konieczność zastosowania odpowiedniego leczenia w ostrej fazie choroby.

W dobie rozwoju kardiologii interwencyjnej, optymalizacja terapii ACS prowadzi do poprawy wyników leczenia i rokowania pacjentów. Na podstawie wyników wyżej wymienionych badań, średnia wieku populacji pacjentów poddawanych diagnostyce interwencyjnej w ACS rośnie a stosowanie wielonaczyniowej interwencji w fazie

ostrej AMI może poprawiać rokowanie pacjentów. Implantacja DES podczas ACS może istotnie wpływać na poprawę rokowania pacjentów, również tych poddanych jednoczasowej wielonaczyniowej interwencji oraz w grupie pacjentów najwyższego ryzyka.

## **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych)**

Pozostałe prace naukowe koncentrują się w obszarze kardiologii interwencyjnej, wdrażania nowoczesnych interwencyjnych metod diagnostycznych jak i terapeutycznych, tj:

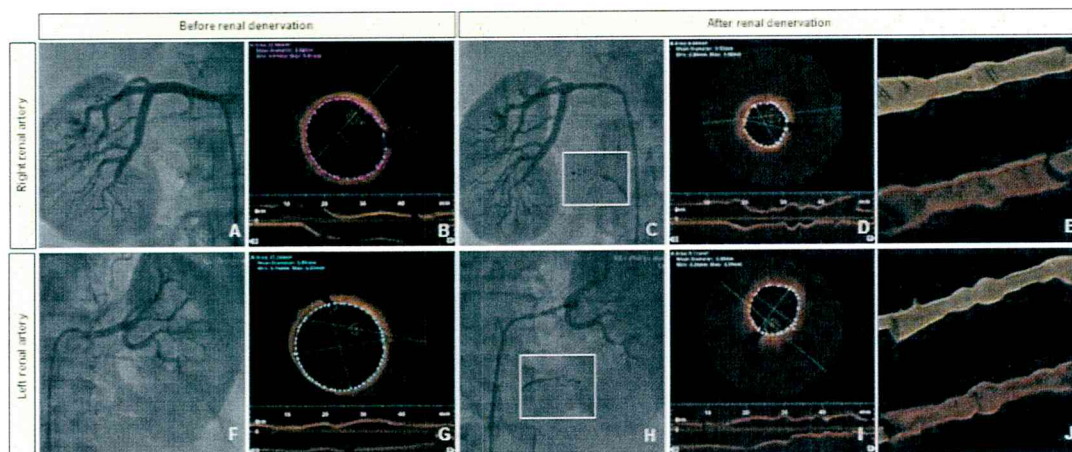
- 1) optyczna tomografia koherencyjna (ang. optical coherence tomography, OCT) w obrazowaniu naczyń wieńcowych jak i tętnic nerkowych po zabiegu denerwacji (ang. renal nerve ablation, RNA).
- 2) implantacja bioresorbowalnych platform do naczyń wieńcowych (ang. bioresorbable vascular scaffolds, BVS) w różnych sytuacjach klinicznych
- 3) implantacja Amplatzer Cardiac Plug (ACP) celem zamknięcia uszka lewego przedsionka (ang. left atrial appendage, LAA) w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków (ang. atrial fibrillation, AF)
- 4) leczenie interwencyjne przewlekłych zamknięć naczyń wieńcowych (chronic total occlusion, CTO)

### ***Optyczna tomografia koherencyjna - nowoczesna metoda diagnostyczna obrazowania tętnic nerkowych po zabiegu ablacja***

Optyczna tomografia koherencyjna (ang. optical coherence tomography, OCT) jest techniką przetwarzania obrazu wysokiej rozdzielczości, w coraz większym stopniu wykorzystywaną w kardiologii interwencyjnej do obrazowania wewnątrzwieńcowego



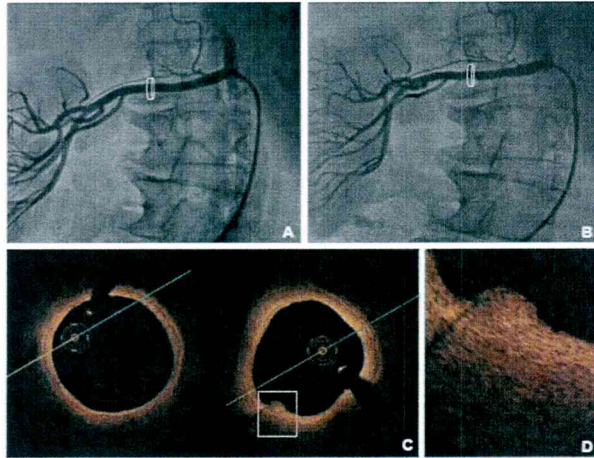
celem charakterystyki zmian miażdżycowych, optymalizacji zabiegów PCI oraz oceny procesów związanych z odpowiedzią ściany naczynia po implantacji stentów wieńcowych. Z uwagi na limitację OCT w postaci ograniczonego pola obrazowania, OCT nie jest powszechnie wykorzystywana w obrazowaniu obwodowych naczyń. Denerwacja tętnic nerkowych (ang. renal nerve ablation, RNA) stanowi obecnie jedną z nowoczesnych metod leczenia lekoopornego nadciśnienia tętniczego. Wykorzystuje energię fal radiowych (Medtronic's Symplicity, St. Jude EnligHTN, Vessix's V2, Covidien's One Shot) lub ultradźwięki (Recor's Paradise) kierowane na nerkowe nerwy współczulne. Do tej pory nie badano wpływu RNA na lokalne uszkodzenia naczyń nerkowych po zabiegu ablacji. Celem oceny naczyń nerkowych po RNA przeprowadzono prospektywne badanie, w którym przed i po zabiegach



Rycina 7. Skurcz tętnic nerkowych po zabiegu RNA. (*Eur Heart J* 2013 Jul;34(28):2141-8. 2148b)

ablacji zastosowaliśmy obrazowanie OCT in vivo w 32 tętnicach nerkowych. Po zabiegu ablacji zaobserwowano obecność spazmu naczyń nerkowych (przed RNA vs. po RNA: 0% vs 42% ,  $p < 0.001$ , **Ryc. 7**), znaczny spadek średniej średnicy tętnicy nerkowej stosując system EnligHTN (przed RNA vs. po RNA:  $4.69 \pm 0.73$  mm vs.  $4.21 \pm 0.87$  mm,  $p < 0.001$ ) oraz Symplicity (przed RNA vs. po RNA:  $5.04 \pm 0.66$  vs.

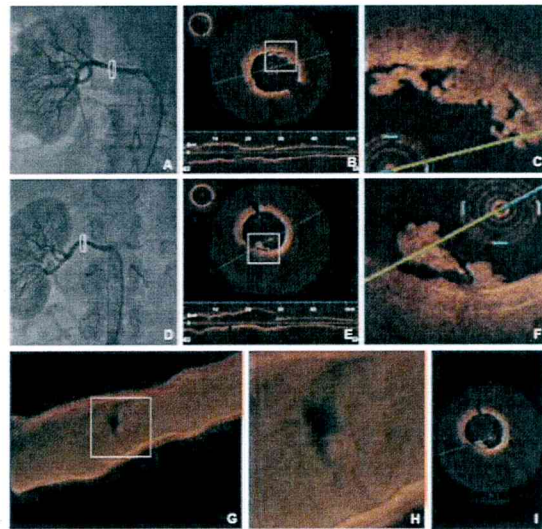
4.57±0.88 mm,  $p<0.001$ ). Obrzęk śródbłonka stwierdzono w 96% przypadków po RNA (Ryc. 8). Obecność skrzeplin w naczyniach nerkowych była znacząco wyższa po RNA (przed RNA vs. po RNA 18% vs. 67%,  $p<0.001$ , Ryc. 9). Rozwarstwienie



Rycina 8. Miejscowe obrzęki ściany tętnicy nerkowej po zabiegu RNA. (*Eur Heart J* 2013 Jul;34(28):2141-8, 2148b)

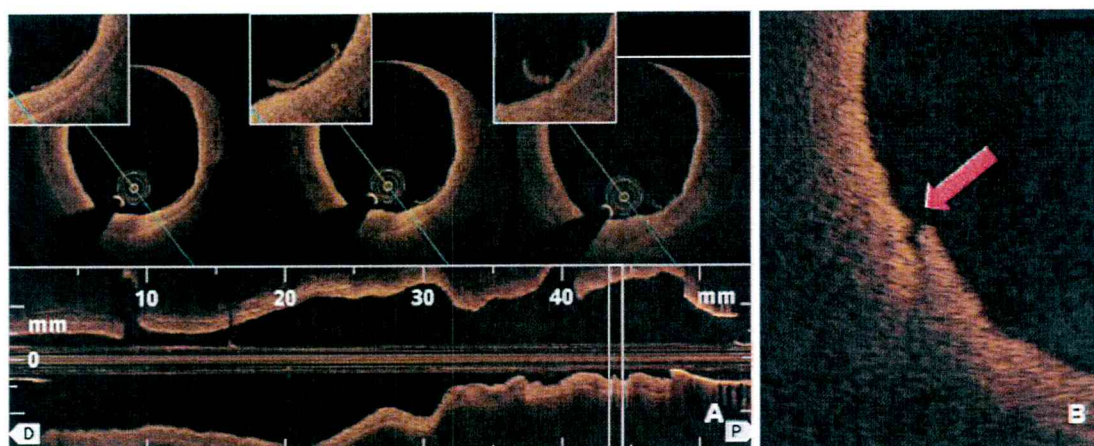
nerkowych, w tym skrzepliny, spazm, dyssekcje i obrzęk śródbłonka. Obecność skrzeplin po RNA wskazuje na potencjalną konieczność zastosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej przed zabiegami ablacji tętnic nerkowych. Niniejsze badanie wskazuje ponadto potencjalne zastosowanie OCT, jako nowoczesnej techniki obrazowania naczyń o większym kalibrze niż naczynia wieńcowe.

tętnicy po RNA udokumentowano u 3 pacjentów (u dwóch po zastosowaniu systemu EnligHTN i u jednego po zastosowaniu systemu Simplicity, Ryc. 10). Wyniki niniejszego badania wskazują, iż po RNA obserwujemy lokalne uszkodzenia naczyń



Rycina 9. Skrzepliny obecne po zabiegu RNA. (*Eur Heart J* 2013 Jul;34(28):2141-8, 2148b)





Rycina 10. Dyssekcja ściany naczynia po RNA. (*Eur Heart J* 2013 Jul;34(28):2141-8, 2148b)

### ***Rekanalizacja izolowanych przewlekłych zamknięć naczyń wieńcowych (ang. chronic total occlusion, CTO)***

Odległe korzyści z rekanalizacji przewlekłych zamknięć naczyń wieńcowych (CTO) są nadal niepotwierdzone. Uwzględniając postęp w zakresie kardiologii interwencyjnej, który osiągnięto w ciągu ostatnich dwóch dekad, powstał jednośrodkowy rejestr pacjentów poddanych rekanalizacji CTO.

W pierwszym badaniu pt: *Recanalisation of isolated chronic total occlusions in patients with stable angina* przeanalizowano prospektywnie nasilenie objawów dławicowych przed i po zabiegach rekanalizacji izolowanych CTO oraz częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 6-cio miesięcznej oraz 2-letniej. By stwierdzić *ad hoc*, którzy pacjenci zyskują z rekanalizacji CTO, przeprowadziliśmy wieloczynnikową regresję logistyczną włączając do analizy zarówno czynniki kliniczne jak i elementy charakterystyki angiograficznej.

Poprawę objawów dławicowych odnotowano istotnie statystycznie częściej po udanej rekanalizacji CTO niż w przypadku niepowodzenia zabiegu w obserwacji 6-cio miesięcznej (79.8% vs. 34.5%,  $p < 0.01$ ) i 2-letniej (71.7% vs. 20.9%,  $p < 0.01$ ). Nie stwierdzono różnic w częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 6-cio miesięcznej (11.3% vs. 10.0%,  $p = 0.70$ ) jak i 2-letniej (18.6% i 19.4%,  $p = 0.84$ ). W

analizie wieloczynnikowej zidentyfikowano kilka czynników prognostycznych związanych z udaną rekanalizacją CTO tj. płeć żeńska (OR 0.45, 95%CI 0.26-0.78,  $p=0.005$ ), wiek (OR 0.78, 95%CI 0.61-0.99,  $p=0.038$ ), przepływ TIMI 1 (OR 2.26, 95%CI 1.27-4.02,  $p<0.006$ ), nieobecność bocznicy (OR 0.44, 95%CI 0.27-0.71,  $p<0.001$ ), średnica naczyń  $>2.5$  mm (OR 1.56, 95%CI 1.17-2.10,  $p<0.003$ ), jakkolwiek nie stwierdzono żadnych czynników prognostycznych poprawy objawów dławicowych.

W badaniu pt: *Successful recanalisation of isolated chronic total occlusion improves outcomes in long-term observation: a case-control study* porównano pacjentów po udanej rekanalizacji izolowanych CTO, dobranych pod względem wieku i płci z grupą kontrolną po nieskutecznej rekanalizacji CTO. Spośród 401 kolejnych pacjentów włączonych do rejestru CTO (CTO-Registry) 207 zostało zakwalifikowanych do końcowej analizy. Chorzy, u których próba rekanalizacji CTO zakończyła się niepowodzeniem ( $n = 138$ ), zostali porównani w stosunku 1:1 do dobranej pod względem wieku i płci grupy pacjentów, u których zabieg rewaskularyzacji CTO zakończył się powodzeniem. Ocenianymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: twardy punkt końcowy, obejmujący zgon i zawał niezakończony zgonem, złożony punkt końcowy, obejmujący zgon i zawał niezakończony zgonem oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji. Drugorzędowym punktem końcowym była poprawa w zakresie klasy czynnościowej dławicy piersiowej (ang. Canadian Cardiovascular Society angina class, CCS) lub całkowitej remisji objawów dławicowych. Punkty końcowe oceniano w okresie 6-ciu miesięcy i 2 lat od zabiegu próby rekanalizacji CTO. Badanie wykazało, iż częstość występowania łącznie zgonów z różnych przyczyn i zawałów serca w grupie pacjentów ze skuteczną rekanalizacją CTO w porównaniu z chorymi z nieskuteczną rekanalizacją CTO nie różniła się istotnie statystycznie w obserwacji 6-miesięcznej



(odpowiednio: 0.7% vs. 1.4%, HR 0.50, 95%CI 0.05–4.80,  $p=0.56$ ) oraz w obserwacji 2-letniej (1.4% vs. 5.8%, HR 0.24, 95% CI 0.07–0.85,  $p=0.053$ ). W obu porównywanych grupach częstość występowania złożonego punktu końcowego nie różniła się istotnie statystycznie w obserwacji 6-miesięcznej (8.7% vs. 15.2%, HR 0.54, 95% CI 0.27–1.07,  $p = 0.095$ ), natomiast w obserwacji 2-letniej częstość złożonego punktu końcowego była istotnie większa u chorych z nieudaną rekanalizacją CTO (15.2% vs. 29.7%, HR 0.47, 95% CI 0.29–0.77,  $p=0.004$ ). Zmniejszenie lub ustąpienie objawów dławicy piersiowej istotnie statystycznie częściej występowało u osób po udanej rekanalizacji CTO w porównaniu z chorymi, u których zabieg rekanalizacji CTO był nieskuteczny, zarówno w obserwacji 6-miesięcznej (odpowiednio: 68.1% vs. 23.2%,  $p < 0,001$ ; 80.4% vs. 34.8%;  $p<0.001$ ), jak i 2-letniej (odpowiednio: 52.2% vs. 8.0%,  $p < 0,001$ ; 68.1% vs. 22.5%,  $p<0.001$ ). Podsumowując, po dobraniu pacjentów pod względem płci i wieku, skuteczna rekanalizacja CTO poprawiła zarówno rokowanie jak i zredukowała objawy dławicowe w obserwacji długoterminowej.

W badaniu pt: *Major Adverse Cardiovascular Events After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Single Chronic Total Occlusion: A Single-Center Registry* analizowano rokowanie pacjentów po skutecznej rekanalizacji CTO i implantacji DES vs. BMS. Do badania włączono 345 pacjentów, 137 z implantowanym DES i 208 po implantacji BMS. Średni czas obserwacji wynosił  $22.6\pm 3$  miesięcy. Pierwotny złożony punkt końcowy obejmował zgon, zawał niezakończony zgonem oraz restenozę. Drugorzędowy punkt końcowy zawierał konieczność ponownej rewaskularyzacji zmiany docelowej (ang. target-lesion revascularization, TLR). Obserwowano istotnie statystycznie niższą częstość wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w obserwacji 12-miesięcznej (9.5% DES vs. 18.3% BMS,  $p=0.01$ ) i odległej (11.7% DES vs. 21.1% BMS,  $p=0.02$ ).

Podobnie, częstość drugorzędowego punktu końcowego różniła się istotnie statystycznie w obserwacji 12-miesięcznej (5.1% DES vs. 14.4% BMS,  $p=0.006$ ) oraz w obserwacji odległej (7.3% DES vs. 14.4% BMS,  $p=0.04$ ). Nie obserwowano różnic między grupami badanymi w częstości występowania zakrzepicy w stencie.

W kolejnym badaniu pt: *Early Generation versus New-Generation Drug-Eluting Stents in isolated Chronic Total Occlusion: On The Road to Extinction?* przeprowadzono analizę porównawczą rokowania pacjentów po udanej rekanalizacji CTO i implantacji stentów pierwszej generacji tj. uwalniających sirolimus lub paklitaksel i nowej generacji, tj. uwalniających everolimus, zotarolimus lub biolimus. Wśród 7765 pacjentów poddanych elektywnym zabiegom PCI w latach 2006-2011, zidentyfikowano 742 pacjentów z CTO. U 193 pacjentów po udanej rekanalizacji CTO implantowano DES. W grupie pacjentów po implantacji DES nowej generacji udokumentowano istotną statystycznie redukcję poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami, u których implantowano stenty starszej generacji w obserwacji 12-miesięcznej (HR 0.15, 95%CI 0.06-0.36,  $p= 0.003$ ) i 2-letniej (HR 0.27, 95%CI 0.13-0.56,  $p= 0.004$ ). Również częstość restenoz była istotnie statystycznie niższa po implantacji DES nowej generacji w porównaniu z stentami starszej generacji (HR 0.15, 95%CI 0.05-0.44,  $p=0.03$ ) w obserwacji 2-letniej.

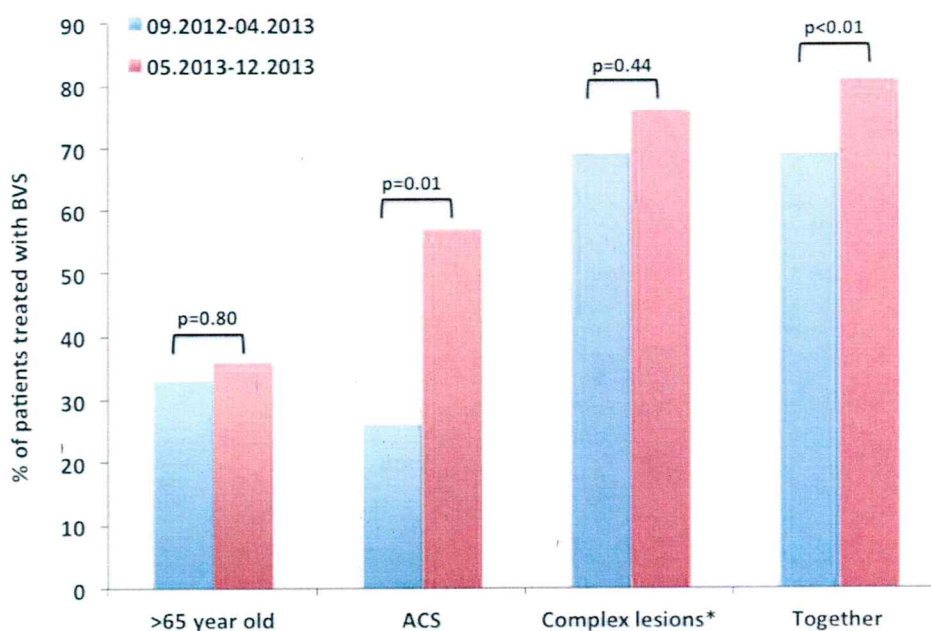
### ***Bioresorbowalne platformy wewnątrzwieńcowe (ang. bioresorbable vascular scaffold, BVS) w różnych sytuacjach klinicznych i anatomicznych***

Bioresorbowalne platformy wewnątrzwieńcowe (ang. bioresorbable vascular scaffolds, BVS) stanowią jeden z najnowszych trendów w leczeniu patologii w naczyniach wieńcowych. Pierwsze badania przedkliniczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo BVS, doprowadzając do ich powszechnego zastosowania w



pracowniach kardiologii interwencyjnej. Początkowo, BVS znalazły swoje zastosowanie w grupie pacjentów stabilnych i ze zmianami prostymi naczyń wieńcowych typu A. Wraz ze wzrostem doświadczenia operatorów, rozpoczęto implantacje BVS w trudniejszych sytuacjach klinicznych oraz u pacjentów ze złożonymi zmianami wieńcowymi.

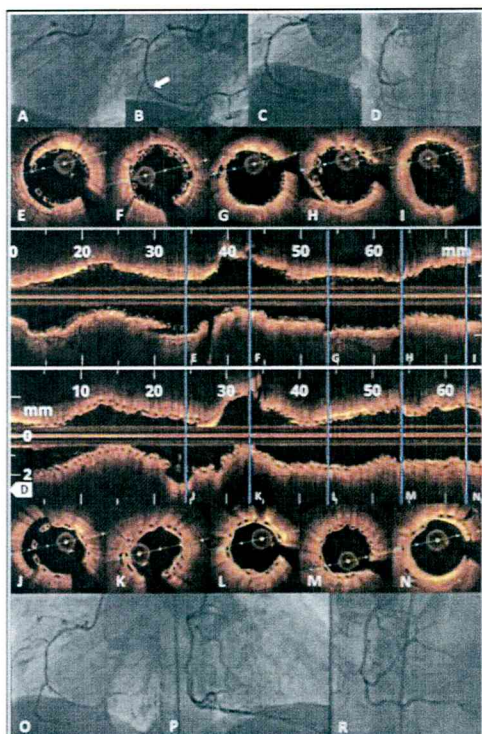
W badaniu pt: *Feasibility of second-generation bioresorbable vascular scaffold implantation in complex anatomical and clinical scenarios* przedstawiono



Rycina 11. Wraz ze wzrostem doświadczenia operatorów, ilość pacjentów z ACS, u których implantowano BVS istotnie wzrosła. \* zmiany B2/C, CTO, bifurkacje, masywne zwapnienia, restenoza, skrzepy w naczyniu wieńcowym, krętość naczyń (*Clinical Res Cardiol* 2014 Aug 31)

skuteczność BVS w szerokim spektrum pacjentów, włączając ACS, restenozy w stencie, przewlekłe zamknięcia naczyń wieńcowych, bifurkacje naczyń wieńcowych (Ryc. 11). W obserwacji krótkoterminowej udokumentowano wystąpienie złożonego punktu końcowego (śmierć sercowa, zawał serca z naczynia docelowego, TLR) na poziomie 2.0%. Wystąpienie punktu końcowego złożonego z całkowitej śmiertelności, zawału serca i rewaskularyzacji obserwowano w 6.1% przypadków. W OCT nie obserwowano istotnych dyssekcji brzeżnych, przerwania ciągłości/rozłamu BVS po implantacji. Mimo, iż w 90% przypadków BVS implantowano w trudnych sytuacjach





Rycina 12. A-I. Rekanalizacja przewlekłego zamknięcia prawej tętnicy wieńcowej z implantacją BVS. J-R. Koronarografia kontrolna po 5 miesiącach od implantacji BVS. (*Clinical Res Cardiol* 2014 Aug 31)

klinicznych i anatomicznych, nieprawidłowa pozycja przęseł BVS była na poziomie 2.9% (n=302/10157). Wyniki obrazowania wewnątrznaczyniowego jak i obserwacji klinicznej potwierdzają potencjalne zastosowanie BVS w leczeniu nie tylko w prostych zmian oraz pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, ale także w zawale serca, po rekanalizacji CTO (Ryc. 12), w restenozie, czy w przypadku bifurkacji naczyń wieńcowych.

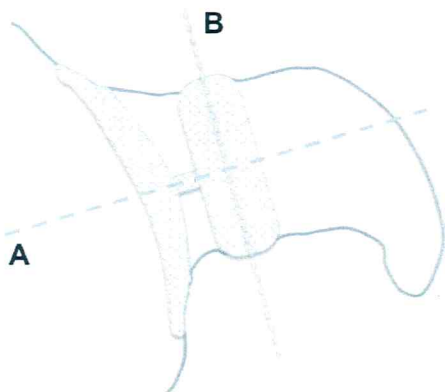
### ***Implantacja ACP celem zamknięcia uszek lewego przedsionka (ang. left atrial***

#### ***appendage occlusion, LAAO) w grupie pacjentów z AF***

Przezskórne zamykanie uszka lewego przedsionka (ang. left atrial appendage, LAA) za pomocą systemu Amplatzer Cardiac Plug (ACP) jest jedną z alternatywnych metod profilaktyki przeciwzakrzepowej, stosowaną celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z AF, szczególnie w grupie pacjentów z przeciwwskazaniem do leczenia farmakologicznego. Często po implantacji ACP obserwuje się występowanie przecieków, jakkolwiek dane dotyczące częstości ich występowania oraz ich istotności klinicznej po implantacji ACP nie są jednoznacznie określone.

W badaniu: *Cardiac CT and Echocardiographic Evaluation of Peri-Device Flow after Percutaneous Left Atrial Appendage Closure using the Amplatzer Cardiac Plug Device* oceniliśmy częstość występowania przecieków brzeżnych po implantacji ACP, ich wielkość, lokalizację za pomocą tomografii komputerowej (cCT) oraz

przezprzełykowego badania echokardiograficznego (TEE). Obrazowanie wykonano w grupie 24 pacjentów tuż po LAAO oraz w obserwacji 3-miesięcznej. Po 3 miesiącach, zaobserwowano obecność przetrwałego przecieku brzeżnego u 36% pacjentów w TEE, oraz u 62% pacjentów w cCT. Niemniej jednak, wszystkie



**Rycina 13.** Amplatzer Cardiac Plug (ACP) składa się z dysku połączonego talią z głównym płatem wyposażonym w zaczepy, umożliwiające ustabilizowanie okludera w uszku lewego przedsionka. Oś płata głównego po implantacji ACP powinna być prostopadła do osi szyi uszka lewego przedsionka; **A.** Oś szyi uszka lewego przedsionka; **B.** Oś płata głównego ACP. (*Catheter Cardiovasc Interv* 2014 Sep 10. doi: 10.1002/ccd.25667)

przecieki były niewielkie (w cCT:  $1,5 \pm 1,4$  mm, w TEE:  $\leq 4$  mm). Co ciekawe, przecieki były zlokalizowane prawie wyłącznie w okolicy tylnego brzegu dysku ACP ( $> 90\%$ ). Ponadto stwierdzono, iż kompresja płata głównego ACP  $> 10\%$  na ścianę LAA i prostopadła orientacja ACP do osi szyi LAA występowały istotnie częściej u pacjentów z całkowitym zamknięciem LAA (**Ryc. 13**).

Podsumowując, niniejsze badanie wykazało po raz pierwszy przecieki brzeżne po implantacji ACP za pomocą TEE i cCT. Znaczenie kliniczne tej obserwacji wymaga dalszej oceny w kolejnych dużych badaniach klinicznych.

2. 10. 2014 Miłosz Jaguszewski