

# PRZEŁOMOWE BADANIA NAD LECZENIEM ZAPALENIA MIĘŚNIA SERCOWEGO

**Z**apobieganie wielu niebezpiecznym powikłaniom kardiologicznym i dysfunkcjom serca wykluczającym młodych ludzi z aktywności społecznej i zawodowej to cel kardiologów z I Katedry i Kliniki Kardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, którzy pracują nad wprowadzeniem powszechnego i skutecznego leczenia zapalenia mięśnia sercowego (ZMS). Naukowcy apelują do środowiska kardiologów o kierowanie pacjentów z ZMS do ośrodków biorących udział w badaniu.

## Alarmujące dane

Zapalenie mięśnia sercowego dotyczy głównie młodych ludzi w wieku od 18 do 40 lat i dzieci. Może prowadzić do wielu poważnych komplikacji zakończonych schyłkową niewydolnością serca lub groźnymi zaburzeniami rytmu, a w konsekwencji do konieczności przeszczepienia serca, a nawet nagłego zgonu.

Niepokojące są dane dotyczące tego schorzenia. Obecność aktywnego ZMS stwierdzana jest nawet w 42% przypadków nagłych zgonów osób młodych oraz u 9-16% dorosłych i 46% dzieci z kardiomiopatią rozstrzeniową. Co więcej, w latach 1990-2015 odnotowano wzrost zachorowalności i umieralności na ZMS. „To problem zarówno medyczny, jak i społeczny, ponieważ na chwilę obecną nie ma żadnego przyczynowego leczenia ZMS, żadnej terapii. Dlatego jedyne, co w tej chwili możemy zaoferować pacjentom, to ograniczenie aktywności fizycznej i leki o wątpliwej skuteczności” – mówi dr Krzysztof Ozierański.

## Leczenie immunosupresyjne chorych na ZMS okaże się skuteczne?

Naukowcy z WUM uczestniczą w wielośrodkowym, międzynarodowym pro-



Naukowcy z I Katedry i Kliniki Kardiologii uczestniczący w projekcie IMPROVE – MC (od lewej): dr Krzysztof Ozierański, prof. Marcin Grabowski, lek. Cezary Maciejewski, dr Łukasz Januszkiewicz. Zespół tworzą również nieobecni na fotografii: dr Agata Tymińska i dr Michał Marchel

jekcie IMPROVE – MC, którego celem jest ocena skuteczności leczenia zapalenia mięśnia sercowego po zastosowaniu preparatów zmniejszających odporność.

„Leczenie immunosupresyjne chorych na ZMS, choć stosowane w niektórych ośrodkach na świecie, w tym na Uniwersytecie w Padwie, jak dotąd nie doczekało się przedstawienia rzetelnych dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność” – mówi dr Krzysztof Ozierański.

Dotychczasowe doniesienia naukowe i doświadczenia własne pojedynczych zagranicznych ośrodków wskazują na potencjalną wysoką skuteczność (około 90%) i bezpieczeństwo wykorzystania immunosupresji w leczeniu pacjentów z ZMS. „Badania te, choć ograniczone, sugerowały, że immunosupresja może ograniczyć proces zapalny, będący przyczyną choroby, i tym samym wyleczyć pacjenta z ZMS” – dodaje dr Ozierański. Polscy

naukowcy mogą korzystać z doświadczeń i wsparcia merytorycznego kolegów badaczy z Włoch.

## Apel do środowiska kardiologów

Do badania w 7 referencyjnych polskich ośrodkach klinicznych zostanie włączonych 100 pełnoletnich pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ZMS/kardiomiopatii zapalnej w biopsji mięśnia sercowego, którzy losowo zostaną przydzieleni do grupy terapeutycznej lub placebo. Naukowcy apelują do środowiska kardiologów o kierowanie pacjentów z ZMS do ośrodków biorących udział w badaniu. Jak mówi główny badacz prof. Marcin Grabowski, stworzenie w ramach projektu IMPROVE – MC sieci współdziałających ze sobą ośrodków pozwoli w przyszłości utworzyć mapę placówek referencyjnych przeznaczonych dla pacjentów z tymi schorzeniami. Ułatwi to szybkie

## NAUKA

rozpoznanie osób chorujących na ZMS i rozpoczęcie skutecznego leczenia.

### Zespół naukowców z WUM i partnerzy badań

Zespół projektowy z I Katedry i Kliniki Kardiologii CSK UCK WUM stanowią: prof. Marcin Grabowski (główny badacz), dr Agata Tymińska i dr Krzysztof Ozierański (inicjatorzy i koordynatorzy projektu) oraz dr Michał Marchel, dr Łukasz Januszkiewicz i lek. Cezary Maciejewski.

W badaniu wraz z I Katedrą i Kliniką Kardiologii CSK UCK WUM weźmie udział 7 referencyjnych ośrodków kli-

nicznych: Klinika Kardiologii Inwazyjnej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA (prof. Agnieszka Pawlak), Oddział Kardiomiopatii Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy (prof. Jacek Grzybowski), Śląskie Centrum Chorób Serca (prof. Zbigniew Gąsior), Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego – Szpital Specjalistyczny w Zabrze (prof. Ewa Nowalany-Kozielska), I Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (prof. Katarzyna Mizia-Stec), Klinika Elektrokardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego

w Łodzi (dr Krzysztof Kaczmarek) oraz Katedra i Zakład Histologii i Patologii Komórki w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (prof. Romuald Wojnicz).

Partnerami merytorycznymi są: Uniwersytet w Padwie, ośrodek naukowy będący światowym liderem w zakresie diagnostyki i leczenia zapalenia mięśnia sercowego, reprezentowany przez prof. Alfidę Caforio, a także Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SKDJ UCK WUM reprezentowana przez prof. Leszka Pączka i dr Jolantę Żegarską. ■

*Marta Ewa Wojtach,  
Marzena Murawska, Cezary Ksel*

Biuro Rzecznika Prasowego WUM pod koniec marca ruszyło z nowym projektem skierowanym do dziennikarzy „Naukowe czwartki WUM”. Co tydzień w czwartek, niezależnie od bieżących informacji na temat działań uczelni, Biuro będzie informować media o projektach naukowych prowadzonych przez badaczy Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Przybliży również mniej znane powszechnie, ale zapewne interesujące dla szerszego grona odbiorców, aspekty działalności naukowców związanych z WUM. W ramach nowego cyklu jako pierwszy do mediów trafił projekt kardiologów z I Katedry i Kliniki Kardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, którzy pracują nad wprowadzeniem powszechnego i skutecznego leczenia zapalenia mięśnia sercowego (ZMS).

## ► WYPOWIEDZI NAUKOWCÓW

**Dr Krzysztof Ozierański** (I Katedra i Klinika Kardiologii CSK UCK WUM) – jeden z inicjatorów i koordynatorów projektu IMPROVE – MC:

**C**zynnikiem wyzwalającym zapalenie mięśnia sercowego (ZMS) i kardiomiopatię zapalną są najczęściej infekcje wirusowe, które z czasem mogą prowadzić do postępującego uszkodzenia serca. W większości przypadków wirus zostaje wyeliminowany przez organizm, natomiast wytworzona odpowiedź autoimmunologiczna sprawia, że organizm rozpoznaje w swoich komórkach elementy wirusa, co w konsekwencji doprowadza do tego, że organizm zaczyna sam siebie niszczyć. Mamy więc do czynienia z mechanizmem autoagresji, który

po pewnym czasie może się wygasić lub trwać dalej. W tym drugim przypadku, kiedy odpowiedź jest nasiloną, może dojść wręcz do skrajnej niewydolności serca czy wywołać groźne arytmie zakończone nagłym zgonem bądź powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Problem nie dotyczy dużej populacji, bo szacuje się, że zapalenie mięśnia sercowego dotyka kilkanaście osób na 100 000. Realny zakres tej choroby jest jednak nieznan, może zatem być dużo większy niż to wynika z naszej wiedzy klinicznej. Natomiast dużym problemem jest to, że dotyka głównie osoby młode w wieku od 20 do 40 lat, oraz dzieci, osoby w pełni aktywności zawodowej, do tej pory zdrowe. Nagłe pojawienie się u nich niewydolności serca całkowicie wyklucza ich ze wszelkiej aktywności. Niestety brakuje



## IMPROVE-MC

nam wiedzy o tym, dlaczego akurat u tych osób rozwija się niewydolność serca. Najczęściej mówi się o predyspozycjach genetycznych.

Kolejną trudnością towarzyszącą tej chorobie jest jej skomplikowana diagnostyka. Postawienie pełnej diagnozy wymaga przejścia kilku etapów, począwszy od diagnostyki nieinwazyjnej, skończywszy na inwazyjnej. Tę pierwszą rozpoczyna zebranie wywiadu z pacjentem. Zgłaszające się do nas osoby zwykle mówią o kołataniu serca, bólu w klatce piersiowej, duszności czy obrzęku nóg. W przeprowadzonym badaniu ekg widzimy odchylenia,

takie jak zaburzenia rytmu, zaburzenia przewodzenia czy objawy wskazujące na zawał serca. Następnie w badaniu echo i w rezonansie magnetycznym analizujemy zaburzenia kurczliwości, zaburzenia struktury mięśnia sercowego, zaś w badaniach laboratoryjnych zwracamy uwagę na to, czy np. pojawiają się we krwi markery uszkodzenia serca. Diagnostykę inwazyjną stanowi biopsja serca, która jest złotym standardem w stwierdzeniu, czy doszło do zapalenia. Niestety badania obrazowe takiej odpowiedzi nam nie dają, a jedynie sugerują, że dzieje się coś niepokojącego.

Intrygujące jest, jak wciąż mało wiemy o mechanizmie tej choroby, co przekłada się na to, że na ten moment nie ma żadnego przyczynowego leczenia ZMS. Impulsem do zajęcia się ZMS było uświadomienie sobie, jak dużym problemem, zarówno klinicznym, jak społecznym jest ta choroba. Naszych pacjentów z ZMS, młodych ludzi, zostawiamy właściwie z niczym, sugerujemy ograniczenie aktywności fizycznej, przepisujemy leki o wątpliwej skuteczności i liczymy na to, że będzie dobrze. I to jest właściwie wszystko, co na ten moment możemy zaoferować pacjentom.

O tym, że immunosupresja może im pomóc przekonują doświadczenia ośrodków, przede wszystkim włoskich, ale też niemieckich. Choć są to bardzo ograniczone doświadczenia, bazujące na patogenezie choroby, czyli procesie zapalnym z autoagresji, wnioskujemy, że immunosupresja może ograniczyć ten proces i tym samym wyleczyć ZMS. Na Uniwersytecie w Padwie takie leczenie ZMS jest standardem, natomiast nie jest ono włączone do wytycznych. Ich ośrodek sam wdrożył tego typu postępowanie, choć wciąż nie ma dowodów naukowych potwierdzających skuteczność leczenia. Będąc wraz z dr Agatą Tymińską na stażu naukowym w tamtejszym ośrodku, uczyliśmy się biopsji serca i leczenia immunosupresyjnego. Tam też pojawił się pomysł na nasze badanie, pierwsze tego typu w Polsce.

Będzie ono realizowane w 7 polskich ośrodkach prowadzących rekrutację pacjentów. Ośrodki te, mające status placówek referencyjnych, posiadają bardzo duże doświadczenie w leczeniu niewydolności serca, i co ważne – wykonują także biopsje serca. Dzięki takim partnerom nasz projekt ma szansę powodzenia. I Katedra i Klinika Kardiologii CSK

UCK WUM stanowi ośrodek centralny, tzw. CORE-LAB. Natomiast biopsje serca będą oceniane w Zakładzie Histologii i Patologii Komórki w Zabrze.

Ostatecznym kryterium włączenia pacjentów do badania będzie wynik biopsji, czyli ocena histologiczna wycinków serca. Musimy również wykluczyć obecność wirusa w sercu. Dopiero wtedy możemy bezpiecznie wdrożyć immunosupresję. Uważa się, że podanie immunosupresji przy obecności wirusa może jeszcze bardziej osłabić układ odpornościowy i pogorszyć przebieg infekcji wirusowej.

Efekty projektu mogą być wielowymiarowe. Po pierwsze, liczymy na to, że uzyskamy w końcu dowody naukowe na istnienie jakiejś terapii, która dodatkowo będzie skuteczna. Jeśli do tego dojdzie, to dzięki temu, że jest to badanie z randomizacją i wieloośrodkowe, jego wyniki mogą zostać włączone do wytycznych, stając się tym samym terapią standardową, do powszechnego stosowania. Po drugie, jeśli leczenie okaże się skuteczne, wpłynie to zarówno na korzyści zdrowotne pacjentów, jak również korzyści społeczne związane ze zmniejszoną liczbą hospitalizacji czy zwolnień lekarskich.

**Prof. Marcin Grabowski** (I Katedra i Klinika Kardiologii CSK UCK WUM) – główny badacz projektu:

**F**inansowanie projektu zostało przyznane w pierwszym konkursie Agencji Badań Medycznych, kiedy jeszcze wszyscy się uczyliśmy, jak należy przygotować wniosek na duże badanie kliniczne niesponsorowane. Było to duże wyzwanie, dlatego ważne jest, że projekt został tak wysoko oceniony. Myślę, że tym projektem, wraz z kilkoma innymi prowadzonymi na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, w rzeczywistości przecieramy ścieżkę ubiegania się o granty ABM w ramach dofinansowania stricte naukowych projektów niekomercyjnych, z dużym finansowaniem publicznym, perspektywnych i wieloośrodkowych.

Nasz projekt jest innowacyjny i oryginalny, dotyczy to zarówno pomysłu, jak i wykorzystywanego materiału badawczego. Pacjenci z kardiomiopatią pozapalną, z kardiomiopatią o nieznannej etiologii, często młodzi pacjenci, to osoby, które do tej pory były aktywne. To osoby, które nagle dowiadują się o pewnej formie kalcetwa sercowego, a dodatkowo – jeżeli pozostanie lub nasili się u nich ta ciężka dysfunkcja, stają się obciążeni ryzykiem nagłego zgonu sercowego.

Nie ma w tej chorobie jak na razie specyficznego leczenia, więc może się okazać, że projekt przyniesie informacje o tym, jak tych pacjentów wyleczyć. Będziemy wykorzystywać szeroką diagnostykę uwzględniającą zarówno diagnostykę nieinwazyjną, ale też biopsje z szeroką oceną immunohistochemiczną i molekularną, która nie jest powszechna w Polsce, ani na świecie.

larną, która nie jest powszechna w Polsce, ani na świecie.

Ważne, że udało się stworzyć sieć ośrodków. Dzięki temu nawet jeżeli badanie zostanie przedwcześnie zakończone, to bazując na współpracujących z nami placówkami, być może uda się stworzyć sieć ośrodków referencyjnych w Polsce. Nasze badanie, oprócz tego, że jest wieloośrodkowe i perspektywne, jest również metodologicznie zaprojektowane przy współpracy z ośrodkiem zagranicznym, czyli Uniwersytetem w Padwie. A to zwiększa szansę na publikację w czasopiśmie o wysokiej punktacji. Istotną informacją jest także to, że testowane przez nas terapie są produkowane przez polskie firmy. Może się więc okazać, że będziemy mieli polskie leki na tę chorobę.