

# Żywotność miokardium w nowoczesnej kwalifikacji do rewaskularyzacji pacjentów z niedokrwieną niewydolnością serca

## Myocardial viability in modern qualification for revascularization in patients with ischemic heart failure

Weronika Pac, Jarosław Zalewski,  
Jadwiga Nessler

Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca,  
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*,  
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

### STRESZCZENIE

Badania bez randomizacji wskazywały na istotną korelację pomiędzy rewaskularyzacją i poprawą przeżycia u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory i zachowanym żywotnym miokardium. Zaobserwowano prawie 80-procentową redukcję rocznej śmiertelności z wszystkich przyczyn, tym większą, im mniejsza była frakcja wyrzutowa lewej komory. Wnikliwe analizy badania STICH — przy wszystkich jego ograniczeniach — wskazują na brak związku pomiędzy zachowaną żywotnością miokardium, a ewentualną korzyścią z rewaskularyzacji chirurgicznej. Te sprzeczne dane sygnalizują, że ocena żywotności miokardium nie może być jedynym czynnikiem decydującym o wyborze najlepszej opcji terapeutycznej u chorych z niedokrwieną niewydolnością serca. Stąd też zaplanowano dobrze kontrolowane badanie IMAGE-HF, którego główna hipoteza zakłada, że zaawansowane techniki obrazowania mięśnia sercowego, w tym anatomiczne, takie jak CMR i PET/CT, będą z większą trafnością identyfikować chorych odnoszących korzyści z rewaskularyzacji wieńcowej, w porównaniu do standardowo wykorzystywanego SPECT. Niemniej obecnie nie ma podstaw, aby zaprzestać oceny żywotności miokardium podczas kwalifikacji do rewaskularyzacji u pacjentów z niedokrwieną niewydolnością serca. Pamiętając o istniejących ograniczeniach tej oceny, jesteśmy świadomi bardzo wysokiej śmiertelności w tej grupie pacjentów, co nakazuje nam wyczerpać wszystkie możliwości, mogące poprawić ich rokowanie.

**Słowa kluczowe:** żywotność miokardium, rewaskularyzacja, niewydolność serca

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (6), 10–18

### ABSTRACT

Non-randomized studies indicated significant correlation between revascularization and improvement of survival in patients with left ventricular systolic dysfunction and preserved myocardial viability. Almost 80% reduction of 1-year all-cause mortality was observed. This benefit was inversely correlated with left ventricular ejection fraction. However, thorough analysis of the STICH trial — with all its limitations — indicate no association between preserved myocardial viability and predicted benefit of surgical revascularization. These conflicting data signalize that the assessment of myocardial vitality cannot be the only determinant in choice of the best therapeutic option in patients with ischemic heart failure. Hence, a well-controlled IMAGE-HF trial was planned. The authors hypothesized, that advanced cardiac imaging techniques, including anatomical ones such as CMR and PET/CT will be more accurate in the identification of patients who benefit from coronary revascularization as compared with SPECT imaging. Nevertheless, at present, there is lack of arguments for discontinuing myocardial viability assessment before qualification for revascularization in patients with ischemic heart failure. Taking into account all limitations of myocardial viability assessment, we are aware of very high mortality rate in this group of patients, which tells us to exhaust all opportunities that could improve their prognosis.

**Key words:** myocardial viability, revascularization, heart failure  
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (6), 10–18

## Wprowadzenie

Choroba niedokrwienna serca (CAD, *coronary artery disease*) pozostaje najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), którą definiuje się jako współwystępowanie typowych objawów lewokomorowej niewydolności serca i frakcji wyrzutowej poniżej 40% [1–3]. Dokonujący się nieustanny postęp w kardiologii spowodował redukcję śmiertelności z powodu CAD, czego naturalną konsekwencją jest rosnąca liczba pacjentów z HFrEF [4]. Współistnienie choroby wieńcowej i zaawansowanej niewydolności serca jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania między innymi nagłej śmierci sercowej, arytmii komorowych i epizodów dekompensacji układu krążenia. Wydaje się, że w niektórych przypadkach niewydolności serca o etiologii niedokrwiennej, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych ma potencjał poprawy rokowania pacjentów. W tym miejscu pojawia się pytanie, w jaki sposób zidentyfikować takich chorych? Utrzymywanie się objawów dławicy piersiowej, mimo stosowania optymalnego leczenia zachowawczego, jest klinicznym wskazaniem do rewaskularyzacji u chorych z HFrEF. Sytuacja znacznie komplikuje się, gdy te objawy nie występują. Dysfunkcja skurczowa lewej komory na tle niedokrwienia może być spowodowana nie tylko martwicą, ale także ogłuszeniem lub zamrożeniem miokardium. Z tego powodu może być potencjalnie odwracalna i dlatego ocena żywotności miokardium wydawała się uzasadniona w kontekście kwalifikacji pacjentów do rewaskularyzacji [1, 2, 5]. Takie podejście pielęgnowano, aż do czasu ukazania się w 2010 roku zaskakujących analiz wyników badania *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH) [6]. Obecnie perspektywna selekcja chorych z niedokrwienną niewydolnością serca, mogących odnieść korzyść z rewaskularyzacji, której wykonanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem w tej grupie pacjentów, pozostaje klinicznym wyzwaniem.

## Pojęcie żywotnego mięśnia sercowego

Żywotność mięśnia sercowego to termin obejmujący dwa patofizjologiczne stany — ogłuszenie oraz hibernację (zamrożenie). Ogłuszenie miokardium definiuje się jako przemijające zaburzenie kurczliwości, spowodowane ostrym niedokrwieniem, utrzymujące się przez pewien czas po reperfuzji, mimo braku nieodwracalnego uszkodzenia miocytów i przywrócenia prawidłowego przepływu wieńcowego. W praktyce klinicznej z ogłuszonym miokardium spotykamy się na przykład po skutecznej reperfuzji wieńcowej wykonanej w warunkach ostrego zespołu wieńcowego, skurczu tętnicy wieńcowej, operacji pomostowania aortalno-wieńcowego lub transplantacji serca. Prawidłowa kurczliwość powraca w ciągu

godzin, dni lub tygodni po skutecznej reperfuzji. Ogłuszone miokardium odpowiada na egzogenne katecholaminy poprawą kurczliwości miocytów. Według niektórych badaczy nawracające epizody niedokrwienia mogą prowadzić do kumulacji ogłuszenia, która z kolei może mieć udział w rozwoju przewlekłej niedokrwiennej dysfunkcji lewej komory. Hipoteza o powtarzającym ogłuszeniu prowadzącym do hibernacji, sugerująca, że obie sytuacje mogą więc być nie odrębnymi stanami, a kolejnymi fazami procesu upośledzania funkcji kardiomiocytu w wyniku niedokrwienia [4, 7, 8], wymaga weryfikacji.

Hibernacja jest to utrzymująca się dłuższy czas, spoczynkowa dysfunkcja mięśnia lewej komory, spowodowana ograniczeniem przepływu wieńcowego, a więc zaburzeniem równowagi między popytem a podażą tlenu. Czynność zamrożonego mięśnia sercowego może powrócić do stanu prawidłowego po usunięciu tej dysproporcji. Jest to proces adaptacyjny miocytów, w którym zmniejszenie kurczliwości w warunkach deficytu tlenowego ma chronić przed utratą integralności komórek i wystąpieniem martwicy [7, 9]. Zjawisko hibernacji jest szczególnie interesujące w aspekcie zasadności kwalifikacji do rewaskularyzacji wieńcowej chorych z obniżoną funkcją skurczową lewej komory serca. Identyfikacji zhibernowanego miokardium można dokonać z wykorzystaniem kilku technik obrazowania mięśnia sercowego, bardziej lub mniej dostępnych w codziennej praktyce klinicznej.

## Echokardiografia spoczynkowa oraz obciążeniowa

W przekłatkowym, spoczynkowym badaniu echokardiograficznym parametrami kluczowymi do oceny stanu miokardium są: późnorozkurczowa grubość mięśnia lewej komory (poniżej 6 mm, z towarzyszącą wzmożoną echogenicznością tego obszaru, jednoznacznie wskazuje na obecność blizny nierokującej powrotu kurczliwości), lokalizacja i rozległość blizny oraz końcowoskurczowa objętość lewej komory (LVESV, *left ventricular end-systolic volume*). U chorych z zaawansowanym procesem przebudowy (LVESV  $\geq$  140 ml), mimo obecności czterech i więcej żywotnych segmentów lewej komory, szansa poprawy frakcji wyrzutowej po rewaskularyzacji mięśnia sercowego jest niewielka [4, 9]. W echokardiograficznych badaniach obciążeniowych wykorzystuje się stymulację wysiłkową lub farmakologiczną (dobutaminy, rzadziej adenozyne/dipirydamole). Dobutaminy podawana dożylnie w niewielkich dawkach (5–10  $\mu$ g/kg mc./min), zwiększając dostępność wapnia dla miofilamentów żywotnego mięśnia, który wyjściowo ma zmniejszoną wrażliwość na wapń, powoduje przejściową poprawę funkcji skurczowej w żywotnych obszarach mięśnia sercowego. Detekcji żywotności dokonuje się poprzez ocenę kurczliwości

każdego z 17 segmentów lewej komory w skali od 1 do 4 (gdzie 1 — normokineza, 2 — hipokineza, 3 — akineza, 4 — dyskineza). Za segment żywotny uznaje się segment z poprawą kurczliwości o 1 pkt. Szacuje się, że aby zaistniała taka zmiana w odpowiedzi na podanie dobutaminy, przynajmniej 50% kardiomiocytów musi mieć zachowaną żywotność (stąd wysoka swoistość badania). Zakres oraz nasilenie obserwowanych regionalnych zaburzeń funkcji skurczowej w każdym z etapów badania opisuje się, obliczając wskaźnik kurczliwości (WMSI, *wall motion score index*), który jest ilorazem sumy punktacji ocenianych segmentów i liczby ocenianych segmentów. Obniżenie WMSI o 0,2 lub wzrost kurczliwości przynajmniej czterech segmentów, wskazuje na szansę poprawy po rewaskularyzacji. W przypadku zastosowania protokołu małej i wysokiej dawki dla mięśnia hibernowanego charakterystyczna jest dwufazowa odpowiedź w postaci początkowej poprawy kurczliwości przy małych dawkach dobutaminy, a następnie jej pogorszenia przy dużych dawkach. Taka dwufazowa odpowiedź jest pośrednim dowodem, że w obszarze dysfunkcyjnego miokardium jest zachowana perfuzja wieńcowa. Sygnalizuje się, że ma ona największą wartość prognostyczną spośród wszystkich wymienionych odpowiedzi dla identyfikowania segmentów, których funkcja może poprawić się po zabiegu rewaskularyzacyjnym [5, 9]. Na żywotność miokardium wskazuje również zwiększenie kurczliwości utrzymujące się przy wyższych dawkach dobutaminy. Echokardiografia obciążeniowa jest najczęściej wykorzystywanym badaniem do oceny żywotności miokardium. Jej zaletą jest niewątpliwie dobra dostępność, bezpieczeństwo oraz niski koszt. Wymaga natomiast dużego doświadczenia badającego i jest w znacznym stopniu zależna od jakości uzyskiwanych obrazów [10]. Niemniej wykonana przez odpowiednio doświadczonego echokardiografistę jest badaniem o nieocenionej wartości, zwłaszcza w warunkach polskich. Wykorzystanie w echokardiografii ultrasonograficznych środków kontrastowych znacznie ułatwia identyfikację granic wsierdza w porównaniu z badaniem konwencjonalnym oraz dodatkowo pozwala na echokardiograficzną ocenę perfuzji mięśnia sercowego. W swoich badaniach Shimoni i wsp. wskazali, że integralność mikrokrążenia jest związana z maksymalną intensywnością kontrastowania miokardium oraz udowodnili oni, że zachowanie tej integralności oraz perfuzji ocenione przez kontrastowe badanie echokardiograficzne, prognozuje przywrócenie funkcji niedokrwionego miokardium [5, 9, 11]. Korosoglou i wsp. przedstawili argumenty na nieznaczące różnice w czułości i swoistości w ocenie żywotności miokardium pomiędzy echokardiografią obciążeniową z niską dawką dobutaminy i użyciem kontrastu, a wykonywanymi łącznie scyntyografią perfuzyjną i pozytronową tomografią emisyjną. Odpowiednio czułość tych połączonych

metod wyniosła 86% vs 90%, a swoistość 43% vs 44%) [12].

Do przeciwwskazań, o których należy pamiętać, planując echokardiograficzne badanie obciążeniowe, w pierwszej kolejności należą: groźne arytmie pochodzenia komorowego (badanie indukowane wysiłkiem lub z podaniem adenozyliny może być tutaj alternatywą) w wywiadzie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz kardiomiopatia przerostowa z istotnym zawężeniem drogi odpływu.

Nowe techniki ilościowe z analizą skurczowego odkształcenia i tempa odkształcenia przy użyciu dopplerowskiej echokardiografii tkankowej lub techniki śledzenia markerów akustycznych, a także zastosowanie kontrastu i obrazowania trójwymiarowego umożliwiają jeszcze bardziej zobiektywizowaną echokardiograficzną ocenę zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego [5, 9, 10].

### Scyntygrafia perfuzyjna

Badanie izotopowe SPECT (*single photon emission computed tomography*) jest powszechnie dostępne oraz ma dobrze udokumentowaną wartość diagnostyczną. Do najczęściej używanych znaczników należą chlorek talu-201 oraz technet-99m MIBI. Po dożylnym podaniu talu-201 nieuszkodzona błona komórkowa miocytów pozwala na wychwyty i magazynowanie radiofarmaceutyku wewnątrz komórki. Charakterystyczny jest w tym przypadku 4-fazowy proces gromadzenia znacznika: początkowa dystrybucja zależna od odcinkowej perfuzji, czynny transport przez pompę sodowo-potasową z przestrzeni zewnątrz- do wewnątrzkomórkowej, redystrybucja oraz ostateczna eliminacja znacznika z miocytów. Procesy wychwyty i wypłukiwania z komórek są znacznie szybsze w miokardium z prawidłową perfuzją, w porównaniu z tkanką niedokrwioną, ale o zachowanej żywotności. Z tego względu cechą charakterystyczną dla żywego miokardium jest opóźniona redystrybucja znacznika. Technika ta ma wysoką czułość (86–88%), ale niższą swoistość (59–49%). Niska swoistość wynika prawdopodobnie z przyjętej tutaj definicji żywotności mięśnia — segmenty z wychwytem > 50%, które ocenia się jako żywotne, mogą zawierać podwsierdziowo tkankę włóknistą i nie poprawiać swojej funkcji skurczowej po rewaskularyzacji. W przypadku stosowania technetu-99m MIBI parametrem definiującym obecność żywego mięśnia sercowego jest stopień wychwyty znacznika, zależny od perfuzji, zachowanej integralności błon komórkowych oraz aktywności mitochondriów. Analogicznie jak w badaniu z tallem-201, za mięsień żywotny uznaje się niedokrwiony obszar z wychwytem radiofarmaceutyku > 50%. Średnia czułość i swoistość wynosi odpowiednio 81% i 66% [4, 5, 13].

## Pozytronowa emisyjna tomografia

Pozytronowa emisyjna tomografia (PET, *positron emission tomography*) po podaniu fludeoksyglukozy (FDG, ocena metabolizmu) oraz znacznika, takiego jak na przykład  $^{13}\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  lub  $^{82}\text{Rb}$  (ocena perfuzji), to kolejne badanie pozwalające ocenić żywotność miokardium. Interpretacja wyniku typowo składa się z porównania perfuzji i metabolizmu tkanki. Obszary z relatywnie zachowanym lub zwiększonym wychwytem FDG, pomimo obniżenia perfuzji, to typowy obraz zamrożonego miokardium, które z dużym prawdopodobieństwem rokuje powrót funkcji po rewaskularyzacji. Regiony z obniżoną perfuzją i wychwytem FDG wskazują na brak żywotności tkanek. Obecność zaburzeń kurczliwości ściany lewej komory, przy prawidłowym wychwycie FDG i prawidłowej perfuzji, świadczy o ogłuszeniu mięśnia sercowego. Czułość badania w ocenie żywotności miokardium wynosi 92%, swoistość 63% [4, 5]. W badaniu Ling i wsp., którego wyniki opublikowano w 2013 r., wykonywano spoczynkowo-wysiłkowe badanie PET z podaniem  $^{82}\text{Rb}$  i 18-F-FDG u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną, poddawanych następnie rewaskularyzacji. Prowadząc ocenę chorych przez średnio 3 lata, stwierdzono, że rewaskularyzacja poprawiła przeżycie, szczególnie u pacjentów, u których stwierdzono obecność żywego miokardium stanowiącego > 10% zakresu lewej komory, jeżeli pacjenci ci nie chorowali jednocześnie na cukrzycę [14].

## Rezonans magnetyczny serca

Kardiologiczny rezonans magnetyczny z wykorzystaniem późnego wzmocnienia kontrastowego (CMR, *cardiac magnetic resonance*) cechuje się wysoką czułością i stał się złotym standardem w ocenie żywotności miokardium lub jej braku w wielu ośrodkach. Podanie gadolinowego kontrastu może być wykorzystane do identyfikacji defektów perfuzji, obstrukcji mikokrażenia oraz regionów blizny i włóknienia. Nieuszkodzone kardiomiocyty są zdolne do efektywnego usuwania środka kontrastowego z wnętrza komórki do przestrzeni pozakomórkowej. Obszary blizny pozawałowej, z uwagi na fakt, że mają objętościową przewagę elementów podścieliska międzykomórkowego nad elementami komórkowymi, ulegają późnemu wzmocnieniu (DE, *delayed enhancement*), ponieważ paramagnetyczny kontrast gromadzi się tam w większym stężeniu i dłużej zalega. Ocenie poddaje się stopień transmuralności DE, którego wartość > 75% wskazuje na wyjątkowo niskie prawdopodobieństwo powrotu funkcji miokardium, natomiast dla tkanki żywej jako granicę odcięcia przyjmuje się zazwyczaj 50% [4, 5].

## Ewolucja podejścia do znaczenia żywotności w rewaskularyzacji w niewydolności serca

Kiedy w latach siedemdziesiątych prowadzono badania kliniczne porównujące wyniki pomostowania aortalno-wieńcowego z leczeniem farmakologicznym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, wyłączano z nich chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory. Metaanaliza Allmana i wsp. z 2002 r. [15], bazująca na dostępnych wynikach 24 nierandomizowanych badań prowadzonych w latach 1992–1999, wykazała istotną korelację pomiędzy rewaskularyzacją i poprawą wskaźników przeżycia u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory (EF < 40%) i zachowanym żywym miokardium, którego obecność określano, używając różnych technik (TI-201 SPECT, FDG-PET, echokardiografia obciążeniowa z dobutaminą). Zaobserwowano prawie 80% redukcję rocznej śmiertelności z wszystkich przyczyn, w porównaniu z leczeniem zachowawczym (16% vs 3,2%), tym większą, im mniejsza była frakcja wyrzutowa lewej komory, niezwiązana z rodzajem metody wykorzystanej do oceny żywotności miokardium. Jednocześnie nie zaobserwowano korzyści z rewaskularyzacji u pacjentów bez zachowanego żywego miokardium, a wręcz śmiertelność w tej grupie była nieznacznie wyższa niż w grupie bez cech żywotności tkanek mięśnia sercowego leczonej zachowawczo. Ograniczenia wyników dokonanej metaanalizy były oczywiste: włączono wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych oraz zabrakło standaryzacji prowadzonej terapii farmakologicznej. Co szczególnie ważne, badania te zostały przeprowadzone przed okresem upowszechnienia złożonego leczenia farmakologicznego HFrEF oraz prewencji wtórnej CAD, a jak wiemy, stosowane dzisiaj powszechnie leki mają potencjał poprawy frakcji wyrzutowej w warunkach zachowanej żywotności miokardium [3, 4, 15].

Potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań nie budziła wątpliwości. Niemniej dostępne dane wydawały się być na tyle przekonujące, że ocena żywotności miokardium stała się w wielu ośrodkach często obowiązkowym wstępem do kwalifikacji do inwazyjnych procedur rewaskularyzacyjnych.

Badanie *Positron Emission Tomography and Recovery Following Revascularization* (PARR-2) prowadzone w 2007 r. było pierwszym randomizowanym badaniem klinicznym, mającym wskazać, czy ocena żywotności miokardium przekłada się na wyniki pacjentów poddawanych rewaskularyzacji. Nie wykazano znaczącej różnicy w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych (wyniki leczenia były lepsze, niemniej czas przeżycia się nie wydłużył) u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory i podejrzeniem choroby wieńcowej, u których wykonano ocenę żywotności miokardium techniką FDG-PET przed

podjęciem decyzji terapeutycznej, w porównaniu do chorych poddanych standardowej opiece [5, 16]. Jednak i tutaj wkradły się metodologiczne niedociągnięcia, 25% uczestników, u których wykonano PET, nie otrzymało leczenia zgodnego z wynikiem oceny żywotności [4].

Badanie STICH było największym, prospektywnym, randomizowanym badaniem (wyniki opublikowano w 2010 r.), które dawało możliwości sprawdzenia hipotezy, czy pomostowanie aortalno-wieńcowe poprawia przeżycie u pacjentów z niedokrwioną niewydolnością serca i zachowanym żywotnym miokardium, w porównaniu do optymalnego farmakologicznego leczenia zachowawczego (OMT, *optimal medical therapy*). Warto jednak uściślić, że badanie to zostało pierwotnie zaprojektowane, aby sprawdzić czy pomostowanie w skojarzeniu z OMT ma przewagę nad OMT. Do grupy leczonej wyłącznie OMT nie włączono nikogo ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej  $\geq 50\%$  i/lub znajdującego się w klasie CCS III lub IV (*Canadian Cardiovascular Society III/IV*). Wyniki badania wskazywały, że dołączenie do OMT rewaskularyzacji chirurgicznej nie powoduje istotnej statystycznie redukcji śmiertelności ze wszystkich przyczyn, chociaż redukuje śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz łączne ryzyko śmierci i hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych [3, 6, 17]. Brak korelacji pomiędzy potwierdzeniem żywotności miokardium lub jego brakiem a ewentualną korzyścią z pomostowania sugerował, że ocena żywotności mięśnia sercowego nie powinna być jedynym czynnikiem brany pod uwagę, gdy dokonuje się wyboru najlepszego leczenia w takiej grupie chorych, o ile w ogóle jej wykonywanie przynosi korzyści [1]. Wielu klinicystów nie przewidywało tak zaskakujących rezultatów, w aspekcie wniosków wysuniętych z poprzednich badań retrospektywnych. Powyższy wynik był wielokrotnie rozbieżnie interpretowany, co znalazło zresztą odzwierciedlenie w różnicach pomiędzy wytycznymi opublikowanymi przez europejskie i amerykańskie towarzystwa kardiologiczne [1, 18].

Spośród 1212 pacjentów włączonych do badania STICH, 601 poddano ocenie pod kątem obecności żywotnego miokardium, nie u wszystkich wykorzystano jednak tę samą metodę. U części pacjentów wykonano SPECT, w którym oceniono mięsień sercowy w modelu 17-segmentowym, a za istotnie rozległy obszar z zachowaną żywotnością przyjęto obecność jej znamion w przynajmniej 11 segmentach. U innych wykonano echokardiograficzne badanie obciążeniowe z dobutaminą i w tym przypadku granicą odcięcia zostało stwierdzenie żywotności przynajmniej 5 segmentów z ocenianych 16. Nie sposób porównać wyników uzyskanych dla obu

technik diagnostycznych [4, 5]. W badaniu STICH do oceny żywotności miokardium nie użyto CMR. Badaczom nie udało się udowodnić istotnego związku pomiędzy obecnością żywotnego miokardium, rodzajem prowadzonego leczenia, a śmiertelnością z wszystkich przyczyn. Zatem detekcja żywotnego miokardium nie prowadzi do wyodrębnienia tych chorych, którzy mogą potencjalnie odnieść korzyść z dołączenia do leczenia farmakologicznego chirurgicznej rewaskularyzacji. Ponadto inne ograniczenia badania, takie jak: fakt, że większość pacjentów znajdowała się w klasie NYHA I lub II (*New York Heart Association*), 6% chorych z grupy OMT poddano w późniejszym czasie PCI (*percutaneous coronary intervention*), tylko u 19% pacjentów nie stwierdzono istotnie dużego obszaru żywotnego miokardium (co doprowadziło do sporej dysproporcji w liczebności ocenianych grup) — utrudniają interpretację jego rezultatów. W oparciu o wyniki dwóch różnych testów, na podstawie przyjętych dla każdej z metod punktów odcięcia, żywotność oceniono jako obecną lub nie i wszystkich pacjentów podzielono na dwie grupy (bez żywotności i z zachowaną żywotnością), nie traktując żywotności miokardium jako zmiennej ciągłej. Istotne jest, że żywotność w badaniu STICH oceniano głównie u pacjentów bardziej obciążonych kardiologicznie, którzy mieli w wywiadzie większą liczbę przebytych zawałów serca, przeszłonnych rewaskularyzacji, a także niższą frakcję wyrzutową i większą lewą komorę serca. Wyniki oceny u chorych z mniej zaawansowanym procesem chorobowym mogły być inne. Warto również zauważyć, że choć uczestnicy badania STICH mieli znacząco niższą frakcję wyrzutową od pacjentów ocenianych w starszych badaniach retrospektywnych, to osiągnęli od nich znacznie lepsze wskaźniki przeżywalności w grupie leczonej farmakologicznie [3, 4].

Pacjentów włączonych do badania STICH poddano dodatkowej analizie [19], której celem było uściślenie czy dokładniejsza selekcja chorych pod względem zaawansowania niewydolności serca i CAD ma znaczenie w przewidywaniu osiąganym korzyści z rewaskularyzacji chirurgicznej. Wyodrębniono trzy czynniki prognostyczne: obecność trójnaczyńniowej CAD (definiowanej jako zwężenia  $\geq 50\%$ ),  $EF < 27\%$  (frakcja wyrzutowa; *EF, ejection fraction*) oraz  $LVESVI > 79 \text{ ml/m}^2$  (zindeksowana wartość objętości końcowo-skurczowej lewej komory; *LVESVI, left ventricular end-systolic volume index*)\*. Warto zaznaczyć, że wartości EF i LVESVI zostały tutaj określone na podstawie danych populacji badania STICH i absolutnie nie powinny stanowić wskazówek w postępowaniu z indywidualnym pacjentem. Okazało się, że pacjenci z grup posiadających dwa lub trzy powyższe czynniki, którzy zostali poddani CABG (*coronary artery bypass grafting*) i OMT osią-

\*Oczywiście mamy tutaj na myśli wartość zindeksowaną do powierzchni ciała pacjenta, co sugeruje jednostka ( $\text{ml/m}^2$ )

gnęli redukcję śmiertelności w porównaniu z tymi, u których zastosowano jedynie OMT. Ryzyko w ciągu pierwszych 30 dni leczenia, gdy było nim CABG + OMT okazało się większe niż w przypadku samego OMT, ale korzystny efekt był obserwowany przez okres średnio 56 miesięcy [3, 19].

### Nowe podejście do oceny niedokrwienia u pacjentów z CAD bez HF

Wiele badań obrazowych pozwala na ocenę zarówno żywotności mięśnia sercowego, jak i jego niedokrwienia. Według europejskich wytycznych wskazaniem klasy IB do rewaskularyzacji jest udokumentowany duży obszar niedokrwienia (> 10% lewej komory) [1]. Dotychczasowa ocena wartości diagnostycznej nieinwazyjnych metod obrazowania mięśnia sercowego w ocenie niedokrwienia miokardium polegała na ich porównaniu z wynikami inwazyjnej koronarografii. Coraz więcej dowodów wskazuje, że ocena zaawansowania CAD jedynie w inwazyjnej angiografii bywa błędna, ponieważ stopień zwężenia naczynia nie zawsze odpowiada funkcjonalnemu deficytowi perfuzji wieńcowej. Wyniki badania *Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation* (FAME) pokazały, że 20% przewężeń angiograficznie ocenianych na 70–90% nie powoduje utrudnienia przepływu wieńcowego [20]. Potwierdzono również odwrotną zależność, w 18% przypadków nieprawidłowy wynik pomiaru cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego (FFR, *fractional flow reserve*) występuje przy braku istotnych angiograficznie zmian miażdżycowych [21]. Wiadomo dzisiaj powszechnie, że kwalifikacja do angioplastyki wieńcowej na podstawie funkcjonalnej oceny zmian zamiast kwalifikacji jedynie na podstawie angiografii, poprawia wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń sercowych. Stąd Danad i wsp. [22] postanowili sprawdzić, które z dostępnych nieinwazyjnych badań obrazowych serca mają najwyższą wartość w poszukiwaniu istotnej CAD, w zestawieniu z wynikami FFR. Okazało się, że u pacjentów z CAD bez niewydolności serca najbardziej wartościowy jest CMR. Warto jednak zauważyć, że do metaanalizy włączono tylko cztery badania porównujące wyniki CMR i FFR, ze względu na stosunkowo ograniczoną dostępność CMR. Nie ulega wątpliwości, że do ewentualnego potwierdzenia tych wniosków konieczne jest przeprowadzenie większych, dokładanie zaplanowanych badań. Dla kontrastu prospektywne badanie obserwacyjne *Prospective Head-to-Head Comparison of Coronary CT Angiography, Myocardial Perfusion SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease using Fractional Flow Reserve as Index for Functional Severity of Coronary Stenoses* (PACIFIC) [23], zakończone w grudniu 2014 roku, do którego włączono 208 pacjentów, przyznało PET najwyższą wartość diagnostyczną w ocenie niedokrwienia

u chorych z CAD bez HF w porównaniu do FFR (w badaniu nie oceniano CMR). Porównanie wartości diagnostycznej technik nieinwazyjnych w ocenie niedokrwienia lub żywotności miokardium w grupie pacjentów bez niewydolności serca oraz z nią przedstawiono w tabeli 1.

### Przyszłość diagnostyki niedokrwienia w niewydolności serca

Badanie *Imaging Modalities to Assist with Guiding Therapy and the Evaluation of Patients with Heart Failure* (IMAGE-HF) [24], rozpoczęte w 2011 r., którego zakończenie zaplanowano na początek 2018 r., jest dotychczas największym randomizowanym badaniem, oceniającym rolę standardowych i zaawansowanych technik obrazowania mięśnia sercowego u pacjentów z niedokrwieną niewydolnością serca. Jego wyniki mają być uzupełnieniem wniosków płynących z badań STICH i PARR-2 [6, 16] oraz dostarczyć danych weryfikujących słuszność dążenia do szerszego stosowania alternatywnych, bardziej zaawansowanych metod obrazowania miokardium w populacji pacjentów z HF i CAD. Do badania zaplanowano włączenie ponad 1500 dorosłych objawowych (NYHA II–IV) pacjentów z niewydolnością serca z LVEF < 45% (frakcja wyrzutowa lewej komory; LVEF, *left ventricular ejection fraction*), rozpoznaną lub wysoce prawdopodobną CAD, wymagających oceny niedokrwienia lub żywotności miokardium. Ustalono ścisłe kryteria wykluczające, w tym okres 4 tygodni po zawale STEMI (*ST elevation myocardial infarction*), konieczność wykonania ratunkowej rewaskularyzacji, wcześniejsza dyskwalifikacja od próby rewaskularyzacji czy ciężkie wady zastawkowe serca. Pacjentów losowo przydzielono do jednej z dwóch grup: pierwszej, w której wykonano standardowe obrazowanie metodą SPECT, lub drugiej, w której pacjentów poddano ocenie zaawansowaną techniką PET/CT lub CMR. Obciążeniowej echokardiografii nie włączono do oceny, ponieważ wiele ośrodków nie zadeklarowało gotowości do wykonania tego badania, w założonym przez protokół czasie, co prawdopodobnie skutkowałooby stosunkowo małą liczbą pacjentów poddanych ocenie tą techniką. Zaplanowano dwuletni okres obserwacji. Główny celem badania IMAGE-HF jest porównanie wpływu różnych strategii obrazowania w niewydolności serca zakończonych kwalifikacją do rewaskularyzacji lub jej brakiem na kliniczne punkty końcowe, takie jak śmierć z przyczyn sercowych, zawał serca, zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją, ponowna hospitalizacja z przyczyn sercowych, progresja niewydolności serca, ostry zespół wieńcowy lub arytmia. Kolejnym celem jest ocena oddziaływania poszczególnych strategii obrazowania w HF na następujące zmienne: częstość podejmowania rewaskularyzacji, przebudowa lewej komory, objawy niewydolności serca, jakość życia, poziom biomar-

**Tabela 1.** Wartość diagnostyczna technik nieinwazyjnych w ocenie niedokrwienia lub żywotności miokardium w grupie pacjentów z niewydolnością serca oraz bez niej

	Pacjenci bez niewydolności serca z referencyjnie ocenionym niedokrwieniem w angiografii	Pacjenci bez niewydolności serca z referencyjnie ocenionym niedokrwieniem w FFR	Populacja pacjentów z niedokrwioną niewydolnością serca, ocena żywotności
<b>Echokardiografia z dobutaminą</b> (małe dawki w ocenie żywotności, duże dawki w ocenie niedokrwienia)			
Czułość	80%	77%	83%
Swoistość	86%	75%	76%
<b>Kardiologiczny rezonans magnetyczny</b>			
Czułość	85–90%	90%	89%
Swoistość	75–85%	94%	94%
<b>Scyntygrafia perfuzyjna</b>			
Czułość	87%	57–70%	81–88%
Swoistość	73%	75–94%	49–66%

FFR (*fractional flow reserve*) — pomiar cząstkowej rezerwy przepływu

kerów niewydolności serca, funkcja nerek, aspekty ekonomiczne oraz bezpieczeństwo związane z samą techniką badania [24].

## Podsumowanie

U pacjentów po przebytych zawale serca rozległość żywego miokardium bezpośrednio wpływa na krótko- i długoterminowe rokowanie. Ustalenie konsensusu w sprawie odpowiedniego wykorzystania technik obrazowania miokardium w celu optymalizacji selekcji pacjentów poddawanych rewaskularyzacji wieńcowej nie jest łatwe. Dzieje się tak przez niedostatek badań obiektywnie porównujących prognostyczny wpływ danych dostarczanych niezależnie przez poszczególne techniki. Sprzeczne dane dotyczące korelacji pomiędzy obecnością miokardium o zachowanej żywotności a korzyściami z rewaskularyzacji wskazują, że ocena żywotności miokardium nie może być jedynym czynnikiem decydującym o wyborze najlepszej opcji terapeutycznej u chorych z niedokrwioną niewydolnością serca. Wyniki aktualnych badań wskazują, że w porównaniu do poszukiwań obecności żywego miokardium w badaniach obrazowych, równoległa ocena anatomicznych cech zaawansowania HF i CAD może stać się w przyszłości lepszym postępowaniem w selekcji pacjentów mogących odnieść najwięcej

korzyści z rewaskularyzacji. Takie podejście jest spójne z wynikami analiz badania *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE), w którym anatomiczne znamiona zaawansowania procesu chorobowego okazały się bardziej trafnym predyktorem wyników niż ocena niedokrwienia u pacjentów z EF < 30% [19, 25]. Główna hipoteza badania IMAGE-HF [24] zakłada, że zaawansowane techniki obrazowania mięśnia sercowego, w tym anatomiczne, takie jak CMR i PET/CT, będą z większą trafnością identyfikować chorych odnoszących korzyści z rewaskularyzacji wieńcowej niż standardowo wykorzystywany SPECT. Jeśli hipoteza ta zostanie potwierdzona, pozostanie pytanie, czy i jak wpłynie to na codzienną praktykę, zważywszy na ograniczoną dostępność CMR i PET. Udowodnienie, że ocena żywotności zaawansowanymi technikami jest związana z poprawą rokowania pacjentów może stać się powodem, dla którego warto udoskonalać inne mniej kosztowne i bardziej dostępne techniki w celu poprawienia czułości i swoistości tych metod. Jest to niezbędne w aspekcie codziennej pracy z pacjentem. Niemniej na dzień dzisiejszy brak jest podstaw, aby zaprzestać oceny żywotności miokardium podczas kwalifikacji do rewaskularyzacji u pacjentów z niedokrwioną niewydolnością serca. Pamięając o istniejących ograniczeniach tej oceny, jesteśmy świadomi bar-

dzo wysokiej śmiertelności w tej grupie pacjentów, co nakazuje nam wyczerpać wszystkie możliwości mogące poprawić ich rokowanie.

## Piśmiennictwo

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014; 35(37): 2541–2619, doi: [10.1093/eurheartj/ehu278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278), indexed in Pubmed: [25173339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173339/).
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128), indexed in Pubmed: [27206819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/).
3. Rouleau JL, Bonow RO. An approach to the rational use of revascularization in heart failure patients. *Can J Cardiol*. 2014; 30(3): 281–287, doi: [10.1016/j.cjca.2013.11.012](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.11.012), indexed in Pubmed: [24484914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484914/).
4. Gurunathan S, Ahmed A, Senior R. The benefits of revascularization in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2015; 12(2): 112–119, doi: [10.1007/s11897-014-0245-1](https://doi.org/10.1007/s11897-014-0245-1), indexed in Pubmed: [25500783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500783/).
5. Singh P, Sethi N, Kaur N, et al. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: does myocardial viability even matter? *Clin Med Insights Cardiol*. 2015; 9(Suppl 1): 105–109, doi: [10.4137/CMC.S18755](https://doi.org/10.4137/CMC.S18755), indexed in Pubmed: [26157339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26157339/).
6. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011; 364(17): 1607–1616, doi: [10.1056/NEJMoa1100356](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356), indexed in Pubmed: [21463150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21463150/).
7. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation*. 2008; 117(1): 103–114, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702993](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702993), indexed in Pubmed: [18172050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172050/).
8. Bhat A, Gan GCH, Tan TC, et al. Myocardial viability: From proof of concept to clinical practice. *Cardiol Res Pract*. 2016; 2016: 1020818, doi: [10.1155/2016/1020818](https://doi.org/10.1155/2016/1020818), indexed in Pubmed: [27313943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313943/).
9. Płońska-Gościński E, Kostkiewicz M, Pasowicz M, et al. Choroba wieńcowa — obrazowanie żywotności mięśnia sercowego, część 1: zastosowanie echokardiografii i rezonansu magnetycznego. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. *Kardiologia Pol*. 2012; 70(7): 744–755.
10. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, et al. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(3): 443–449, indexed in Pubmed: [11823082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11823082/).
11. Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, et al. Microvascular structural correlates of myocardial contrast echocardiography in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the assessment of myocardial hibernation. *Circulation*. 2002; 106(8): 950–956, indexed in Pubmed: [12186799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12186799/).
12. Korosoglou G, Hansen A, Hoffend J, et al. Comparison of real-time myocardial contrast echocardiography for the assessment of myocardial viability with fluorodeoxyglucose-18 positron emission tomography and dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 2004; 94(5): 570–576, doi: [10.1016/j.amjcard.2004.05.018](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.05.018), indexed in Pubmed: [15342285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15342285/).
13. Płońska-Gościński E, Kostkiewicz M, Pasowicz M, et al. Choroba wieńcowa — obrazowanie żywotności mięśnia sercowego, część 2: zastosowanie badań radioizotopowych. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. *Kardiologia Pol*. 2012; 70(8): 857–865.
14. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(3): 363–372, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.112.000138](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000138), indexed in Pubmed: [23595888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23595888/).
15. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(7): 1151–1158, indexed in Pubmed: [11923039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11923039/).
16. Mc Ardle B, Shukla T, Nichol G, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(20): 2002–2012, doi: [10.1016/j.jacc.2007.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.006), indexed in Pubmed: [17996568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996568/).
17. Velazquez EJ, Bonow RO. Revascularization in severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(6): 615–624, doi: [10.1016/j.jacc.2014.10.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.070), indexed in Pubmed: [25677320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677320/).
18. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124(23): e574–e651, doi: [10.1161/CIR.0b013e31823ba622](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ba622), indexed in Pubmed: [22064601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064601/).
19. Panza JA, Velazquez EJ, She L, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [Corrected]. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(6): 553–561, doi: [10.1016/j.jacc.2014.04.064](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.064), indexed in Pubmed: [25104523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104523/).
20. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(25): 2816–2821, doi: [10.1016/j.jacc.2009.11.096](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.096), indexed in Pubmed: [20579537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20579537/).
21. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “Normal” coronary angiography. *Circulation*. 2001; 104(20): 2401–2406, indexed in Pubmed: [11705815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11705815/).
22. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017; 38(13): 991–998,



- doi: [10.1093/eurheartj/ehw095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw095), indexed in Pubmed: [27141095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141095/).
23. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, et al. Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(10): 1100–1107, doi: [10.1001/jamacardio.2017.2471](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2471), indexed in Pubmed: [28813561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28813561/).
24. O'Meara E, Mielniczuk LM, Wells GA, et al. IMAGE HF investigators. Alternative Imaging Modalities in Ischemic Heart Failure (AIMI-HF) IMAGE HF Project I-A: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013; 14: 218, doi: [10.1186/1745-6215-14-218](https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-218), indexed in Pubmed: [23866673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866673/).
25. Mancini G, Hartigan P, Shaw L, et al. Predicting Outcome in the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2014; 7(2): 195–201, doi: [10.1016/j.jcin.2013.10.017](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.10.017).

---

**Adres do korespondencji:**

Lek. Weronika Pac  
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II  
ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków  
e-mail: [weronika.pac@gmail.com](mailto:weronika.pac@gmail.com)