

## Radostaw Bartkowiak

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki wybranych, wieloośrodkowych badań klinicznych prezentowane podczas 63. Kongresu *American College of Cardiology* (ACC), który odbył się w marcu 2014 roku. Wybrano badania, których wyniki mogą mieć największy wpływ na codzienną praktykę kliniczną oraz powstające nowe wytyczne i rekomendacje towarzystw kardiologicznych.

### **Przecewnikowe wszczepienie samorozprężalnej protezy zastawki aortalnej lepsze niż leczenie kardiochirurgiczne w populacji chorych z ciasną stenozą aortalną i wysokim ryzykiem operacyjnym**

Zwężenie zastawki aortalnej jest najczęściej występującą, nabytą wadą zastawek serca, która równolegle ze starzeniem się populacji staje się jednym z istotnych problemów, przed jakimi staje współczesna kardiologia. Kilka lat temu w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu PARTNER po raz pierwszy porównano przecewnikową implantację protezy zastawkowej w ujściu aortalnym (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) z klasyczną operacją kardiochirurgiczną (grupa A) oraz leczeniem zachowawczym (grupa B). Zabieg przecewnikowego wszczepienia zastawki Edwards-Sapien w porównaniu z leczeniem zachowawczym pacjentów z nieoperacyjną, ciężką stenozą aortalną skutkowało istotną redukcją śmiertelności całkowitej już w trakcie rocznej obserwacji. Wykonanie tego zabiegu u chorych obciążonych wysokim ryzykiem operacji (*Society of Thoracic Surgeons* [STS score] >8%) było obarczone podobną roczną śmiertelnością, jak leczenie kardiochirurgiczne (*non-inferiority*). Przedmiotem badania klinicznego **CoreValve High-Risk**, prezentowanego w trakcie tegorocznego Kongresu ACC, było porównanie wszczepienia samorozprężalnej zastawki CoreValve (Medtronic) z chirurgicznym zabiegiem wymiany zastawki aortalnej (SAVR, *surgical aortic valve replacement*) u chorych z ciężką stenozą aortalną i obciążonych wysokim ryzykiem operacyjnym. Do badania włączono 747 chorych (390 w grupie TAVI oraz 357 chorych w grupie SAVR). Średni wiek chorych włączonych do badania wynosił 84 lata; 47% badanej populacji stanowiły kobiety. Średni wynik w punktacji EUROSCORE (ocena ryzyka operacji kardiochirurgicznej)

wynosił 18,1%, a w punktacji STS score — 7,4%. Prawie 40% włączonych do badania pacjentów miało rozpoznaną cukrzycę, a 12% chorych przeżyło wcześniej udar mózgu. Po trwającej rok obserwacji okazało się, że w grupie chorych poddanych TAVI śmiertelność całkowita była mniejsza niż w grupie SAVR (14% v. 19%;  $p < 0,04$ ). Wyniki tego dużego, wieloośrodkowego badania wskazują, że przezskórna, przecewnikowa implantacja zastawki samorozprężalnej CoreValve w ujściu aortalnym w grupie chorych cechujących się wysokim ryzykiem operacyjnym jest lepszym rozwiązaniem niż chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej. Interesująco wyglądało leczenie przeciwkrzepliwie w okresie pozabiegowym. Chorzy po chirurgicznej wymianie zastawki i implantacji protezy w ujście aortalne otrzymywali po zabiegu wyłącznie kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*). Chorych po zabiegu przezskórnym poddano podwójnemu leczeniu przeciwplatekowemu przez 3 miesiące, a następnie otrzymywali ASA lub kłopidogrel w przypadku przeciwwskazań do zastosowania ASA. W przypadku obecności wskazań do zastosowania warfaryny innych niż sam zabieg implantacji zastawki lek ten stosowano łącznie z ASA. Należy także odnotować, że chorzy z wszczepioną protezą CoreValve istotnie częściej wymagali implantacji kardiostymulatora na stałe w porównaniu z leczonymi operacyjnie (19,8% v. 7,1%;  $p < 0,001$ ).

### **Procedura przecewnikowej implantacji protezy zastawki aortalnej z dostępu udowego częściej jest zakończona sukcesem w przypadku użycia systemu Edwards-Sapien XT®**

W badaniu CHOICE porównano bezpośrednio (tzw. *head-to-head*) efekty TAVI z użyciem samorozprężalnej protezy CoreValve (121 chorych) oraz zastawki Edwards-Sapien (biologiczna zastawka w stencie rozprężana przy użyciu balonu — 120 chorych). Pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem operacyjnym (ocenianym w skali Logistic EUROSCORE  $\geq 20\%$  lub STS  $\geq 10\%$ ) poddano zabiegowi TAVI z dostępu udowego. Zabieg zakończył się sukcesem u 95% chorych w grupie implantacji zastawki rozprężanej balonem oraz u 77% chorych w grupie implantacji zastawki samo-

rozprężalnej ( $p < 0,001$ ). Różnica wynikała ze zwiększonej częstości występowania co najmniej umiarkowanej aortalnej fali zwrotnej w trakcie wykonywania procedury TAVI przy użyciu protezy samorozprężalnej CoreValve. W grupie chorych z zastawką rozprężaną balonem (Edwards-Sapien) rzadziej także dochodziło do konieczności wszczęcia kolejnych protez w trakcie zabiegu (0,8% v. 5,8%;  $p = 0,03$ ) oraz potrzeby implantacji kardiostymulatora (17% v. 38%;  $p = 0,001$ ). Nie stwierdzono natomiast znamiennych statystycznie różnic w zakresie: 30-dniowej śmiertelności sercowo-naczyniowej, częstości dużych krwawień, powikłań naczyniowych (związanych z dostępem udowym) oraz udarów mózgu. Należy zwrócić uwagę, że przedmiotem badania **CHOICE** nie była ocena twardych punktów końcowych, z czego wynikały liczebność badanej grupy i czas obserwacji. Badanie zaprojektowano w celu „technicznej” oceny poszczególnych etapów procedury TAVI i końcowego efektu zabiegu z zastosowaniem różnych systemów. Sukces terapii oznaczał w tym przypadku uzyskanie dostępu naczyniowego, prawidłowe położenie protezy oraz jej właściwe funkcjonowanie w ujściu aortalnym (ze szczególnym uwzględnieniem stopnia rezydualnej niedomykalności aortalnej).

### Wpływ terapii resynchronizującej na rokowanie chorych z łagodną niewydolnością serca w obserwacji odległej

Opublikowane kilka lat temu wyniki badania **MADIT-CRT** istotnie wpłynęły na stosowanie terapii resynchronizującej w populacji chorych z przewlekłą, ale niezawansowaną niewydolnością serca (I oraz II klasa wydolności według *New York Heart Association*). W trakcie tegorocznego Kongresu ACC zaprezentowano wyniki wieloletniej, odległej obserwacji obejmującej znaczną część badanej populacji (854 chorych spośród 1691, którzy dożyli do końca okresu obserwacji w badaniu podstawowym). Warto przypomnieć, w badaniu **MADIT-CRT** porównywano dwa rodzaje elektroterapii w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca – po wszczęciu układu do stymulacji resynchronizującej z opcją defibrilacji (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy with defibrillator*) w jednej grupie aktywowano funkcję stymulacji resynchronizującej oraz kardiowertera-defibrylatora, a w drugiej grupie aktywna była jedynie funkcja kardiowertera-defibrylatora. W pierwotnym badaniu **MADIT-CRT** nie stwierdzono różnic w zakresie śmiertelności całkowitej w obu badanych grupach, ale istotnie zmniejszyła się częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów niewydolności serca w grupie z aktywną stymulacją resynchronizującą. Mediana czasu obserwacji w badaniu klinicznym **MADIT-CRT** wynosiła 2,4 roku. W kolejnym etapie obserwacji analizie poddano 1691 chorych, którzy żyli w momencie zakończenia pierwotnego badania (mediana czasu obserwacji 5,6 roku). Natomiast czas obserwacji 854 chorych włączonych do rejestrów, prowadzonych po zakończeniu właściwego

badania wynosił aż 7 lat. Śmiertelność całkowita w grupie chorych z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) poddanych stymulacji resynchronizującej wynosiła 18% i była istotnie mniejsza w porównaniu z 29-procentową śmiertelnością w grupie bez stymulacji dwukomorowej. Należy jeszcze raz podkreślić, że istotność statystyczną w zakresie śmiertelności całkowitej uzyskano wyłącznie u pacjentów z LBBB. Zatem zastosowanie stymulacji resynchronizującej u chorych z istotną dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja skurczowa lewej komory [LVEF, *left ventricular ejection fraction*]  $< 30\%$ ) oraz LBBB pozwala nie tylko uniknąć hospitalizacji, ale także przedłużyć życie. To ważne, by aktywnie identyfikować chorych, u których wczesne zastosowanie CRT-D pozwoli nie tylko poprawić jakość życia, ale także istotnie wpłynie na rokowanie.

### Optymalizacja terapii hipolipemizującej – czy jest miejsce dla leków innych niż statyny?

Wielu pacjentów obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie toleruje dużych dawek statyn, co prowadzi do niskiej skuteczności leczenia hipolipemizującego i osiągnięcia celu terapii tylko przez niewielki odsetek chorych. Konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) wiąże się z receptorami LDL (*low-density lipoprotein*), przyspieszając ich degradację, a wyniku tego – redukcję szybkości usuwania cholesterolu LDL. Blokowanie interakcji między PCSK9 a receptorem LDL za pomocą ludzkiego przeciwciała monoklonalnego, które wiąże PCSK9, skutkuje obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z hipercholesterolemią, zarówno leczonych, jak i nieleczonych statynami. Możliwość zastosowania przeciwciała anty-PCSK9 w celu optymalizacji terapii hipolipemizującej oceniano między innymi w badaniach **LAPLACE-2** i **GAUSS-2**, których wyniki zaprezentowano podczas tegorocznego Kongresu ACC. Na podstawie wyników poprzednich badań przeprowadzonych w małych grupach pacjentów wiadomo, że dodanie przeciwciała monoklonalnego, będącego inhibitorem enzymu PCSK-9 (ewolokumab), do statyny prowadzi do istotnego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy **LAPLACE-2** przeprowadzono w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa i tolerancji terapii ewolokumabem. W badaniu tym brali udział chorzy z pierwotną hipercholesterolemią oraz mieszaną dyslipidemią. Grupę liczącą 1899 pacjentów przez 12 tygodni leczono różnymi statynami (10 mg atorwastatyny lub 40 mg simwastatyny, lub 5 mg rosuwastatyny) oraz ewolokumabem. Badany lek podawano w iniekcji podskórnej (140 mg co 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu). We wszystkich badanych podgrupach u chorych otrzymujących ewolokumab uzyskano istotne statystycznie obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi (o 63–75% względem wartości wyjściowych).

Nie było istotnych różnic dotyczących bezpieczeństwa ani tolerancji terapii między grupami leczoną ewolokumabem oraz przyjmującą placebo dodawanymi do podstawowej terapii statyną. W badaniu **GAUSS-2** oceniano efekt terapii w grupie chorych nietolerujących efektywnych dawek co najmniej dwóch różnych statyn w leczeniu hipercholesterolemii. Cel terapii (stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl) osiągnęło prawie 75% badanych. Na podstawie wyników tego oraz poprzednich badań klinicznych wiadomo, że ewolokumab dodany do standardowego leczenia w różnych populacjach pacjentów prowadzi do istotnej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL i może być przełomowym lekiem w terapii chorych z hipercholesterolemią, u których nie można uzyskać odpowiedniego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Z zastosowaniem inhibitorów PCSK-9 wiązane są duże nadzieje, ale obecnie brakuje danych określających wpływ tej grupy leków na ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów i korzyści kliniczne mierzone poprawą rokowania. Duże badania kliniczne z obserwacją odległą pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego stosujących ewolokumab (m. in. badanie FOURIER) toczą się obecnie, a ich wyniki są niecierpliwie oczekiwane.

### **SYMPPLICITY HTN-3 — rozczarowanie zwolenników denerwacji tętnic nerkowych w opornym nadciśnieniu tętniczym**

Wyniki badania **SYMPPLICITY HTN-3** zaprezentowane podczas jednej z sesji Kongresu ACC i jednocześnie opublikowane w „New England Journal of Medicine” były rozczarowaniem, ale nie zaskoczeniem dla kardiologów, ponieważ już w styczniu firma Medtronic wydała oświadczenie informujące o nieosiągnięciu punktu końcowego w zakresie skuteczności procedury przeznaczyniowej denerwacji tętnic nerkowych u chorych z opornym nadciśnieniem. Po obiecujących wynikach badań I oraz II fazy w niewielkich grupach pacjentów (**SYMPPLICITY HTN-1** oraz **-2**), w których uzyskano znamienne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, oczekiwania były bardzo duże. **SYMPPLICITY HTN-3** to dotychczas największe (535 włączonych chorych) oraz precyzyjnie zaplanowane (randomizacja do grupy aktywnej terapii oraz kontrolnej 2:1, pacjentów z grupy kontrolnej poddano pozorowanemu zabiegowi denerwacji) badanie, służące ocenie skuteczności i bezpieczeństwa zabiegowej denerwacji tętnic nerkowych u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym ( $\geq 3$  leki hipotensyjne w maksymalnych, tolerowanych dawkach, w tym diuretyk). Procedura denerwacji polega na wprowadzeniu cewnika przez dostęp tętniczy i zniszczeniu falą energii o częstotliwości radiowej splotów nerwowych w ścianie tętnic nerkowych. Ciśnienie tętnicze w ciągu 6 miesięcy obniżyło się istotnie w obu badanych grupach (ciśnienie skurczowe w pomiarze gabinetowym  $-14,1$  mm Hg v.  $-11,7$  mm Hg; ciśnienie skurczowe w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego [ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*]

$-6,8$  mm Hg v.  $-4,8$  mm Hg), choć różnica  $2,29$  mm Hg na korzyść zabiegowej denerwacji w porównaniu z leczeniem farmakologicznym nie była istotna statystycznie. Brak jednoznacznych korzyści z zastosowania procedury inwazyjnej stawia pod znakiem zapytania dalsze wykorzystanie tej metody w terapii opornego nadciśnienia tętniczego.

W trakcie tego samego kongresu zaprezentowano wyniki obejmujące pierwszych 1000 pacjentów włączonych do **Global Symplivity Registry** — międzynarodowego, wielośrodkowego, otwartego rejestru dotyczącego zastosowania procedury denerwacji tętnic nerkowych. Przedstawiono wyniki wskazujące na istotne obniżenie wartości ciśnienia skurczowego w pomiarach gabinetowych (po 6 miesiącach  $-11,9$  mm Hg) oraz ciśnienia rejestrowanego w ABPM ( $-7,9$  mm Hg) względem wartości wyjściowych, po wykonaniu zabiegu denerwacji tętnic nerkowych. Dane te całkowicie odbiegają od wyników badania SYMPPLICITY HTN-3, ale zupełnie inna jest też populacja chorych włączonych do rejestru. Średnia liczba leków hipotensyjnych, które otrzymywali włączeni do rejestru chorzy, wynosiła 4,5.

### **Heparyna lepsza od bivalirudyny u pacjentów ze STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową?**

W badaniu **BRAVE-4** u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową (pPCI, *primary percutaneous coronary intervention*) stosowano bivalirudynę z prasugrelem lub niefrakcjonowaną heparynę z kłopidogrelem. Do badania włączono 548 pacjentów; obserwacja kliniczna trwała 30 dni. Między badanymi grupami nie stwierdzono różnic w zakresie częstości występowania głównego, złożonego punktu końcowego, na który składały się: zgon, zawał serca, nieplanowana rewaskularyzacja tętnicy dozawałowej, zakrzepica w stencie, udar mózgu oraz poważne krwawienie (15,6% v. 14,5%;  $p = 0,68$ ). Obie strategie postępowania uznano za równoważne pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, powikłań niedokrwiennych czy krwotocznych.

Wszystkich, ale przede wszystkim kardiologów interwencyjnych, interesowały wyniki badania HEAT-PPCI. To jednośrodkowe badanie, służące porównaniu zastosowania heparyny oraz bivalirudyny w grupie chorych ze STEMI poddanych pPCI, przeprowadzono w Anglii. W tym przypadku analizowana populacja liczyła aż 1829 osób. W grupie chorych leczonych heparyną stwierdzono istotnie mniej poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular events*) oraz epizodów zakrzepicy w stencie. Nie obserwowano różnic w zakresie częstości występowania powikłań krwotocznych w obu badanych grupach. Nie zamyka to dyskusji na temat stosowania bivalirudyny u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, kosztów takiej terapii oraz jej wpływu na rokowanie w porównaniu ze stosowaniem heparyny.