

# Nauka w erze pandemii – wirtualne sesje naukowe *American College of Cardiology* i *World Heart Federation*, 28–30 marca 2020

Tomasz Rechciński , Jarosław D. Kasprzak 

I Klinika i Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Rechciński T, Kasprzak JD. Cardiology science in the pandemic era: scientific sessions of American College of Cardiology 2020/World Heart Federation: a virtual experience, March 28–30, 2020. *Folia Cardiol.* 2020; 15(4): 327–329.

DOI: 10.5603/FC.2020.0044. Należy cytować wersję pierwotną

Czy, oglądając serwisy telewizyjne z końca marca tego roku, zauważyli Państwo migawki z Chicago, w których jedno z największych centrów konferencyjnych *McCormick Place Convention Center* było zamienione w izolatorium z setkami łóżek dla osób zakażonych COVID-19 (*coronavirus disease 2019*)? To właśnie ten obiekt miał gościć 69. Sesje Naukowe *American College of Cardiology* wzbogacone Światowym Kongresem *World Heart Federation*. Pandemia nie przeszkodziła organizatorom tego prestiżowego spotkania w przedstawieniu niedoszłym przybyszom do „wietrznego miasta” najświeższych wyników badań klinicznych i atrakcyjnych sesji dydaktycznych, umożliwieniu udziału w sesjach plakatowych, a nawet wirtualnej przechadzce po wystawie firm farmaceutycznych i sprzętowych. Tegoroczny kongres w całości odbył się po raz pierwszy w historii na łączach internetowych. Przedstawiamy wybór najnowszych badań klinicznych zasługujących, naszym zdaniem, na spopularyzowanie.

Wyniki programu **VICTORIA (A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction)**, poświęconego ocenie roli werycyguatu u pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutu lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*), przedstawił jego główny badacz – doktor Paul W. Armstrong z *University of Alberta* w Kanadzie. Celem badania było sprawdzenie, czy werycyguat – stymulator cyklazy guanylowej – będzie dobrze tolerowany przez pacjentów z HFrEF i czy jego stosowanie zmniejszy śmiertelność i częstość hospitalizacji z powodu dekompensacji krążenia. Do badania włączono 5050 osób, które w proporcji 1:1 poddano randomizacji do leczenia werycyguatem lub do grupy przyjmującej placebo. Kryterium włączenia

stanowiła hospitalizacja z powodu pogorszenia stopnia niewydolności serca u osób pełnoletnich w ciągu 3–6 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania albo konieczność pozaszpitalnego stosowania dożylnych diuretyków z tego samego powodu w ostatnich 3 miesiącach. Do badania nie włączano pacjentów przyjmujących dożylnie leki działające inotropowo dodatnio, leczonych długodziałającymi nitratami, innymi substancjami stymulującymi cyklazę guanylową (np. riocyguat) lub inhibitorami fosfodiesterazy albo korzystających z urządzenia do wspomagania lewej komory. Ponad 3/4 objętych randomizacją stanowili mężczyźni, ponad połowę – Europejczycy, średnia frakcja wyrzutowa miała wartość  $28,9 \pm 8,3\%$ , większość pacjentów pozostawała w II klasie według *New York Heart Association* (NYHA), a średni czas od rozpoznania niewydolności serca wyrażony w latach wynosił  $4,8 \pm 3,4$ . Zaplanowane 18 miesięcy obserwacji (od randomizacji do końcowej wizyty) obejmowało terapię werycyguatem trwającą średnio 480 dni; mediana rzeczywistego czasu obserwacji wyniosła 10,8 miesiąca. Badany lek stosowano doustnie, początkowo w dawce 2,5 mg, którą w przypadku dobrej tolerancji stopniowo zwiększano do 10 mg. Już po 3 miesiącach zauważano korzystne efekty dodania werycyguatu do standardowej terapii niewydolności serca; efekt ten utrzymywał się do końca programu. Wyniki analiz wykazały, że w grupie otrzymującej werycyguat w porównaniu z grupą przyjmującą placebo uzyskano znamienne ( $p = 0,019$ ) 10-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego w postaci zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu dekompensacji niewydolności serca – głównie dzięki spadkowi częstości drugiej składowej. Odsetek zdarzeń niepożądanych (hipotonia i zasłabnięcia) był zbliżony

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Tomasz Rechciński, I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Szpital im. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, e-mail: rechcinski@gmail.com

w grupach leczonej werycyguatem oraz przyjmującej placebo (odpowiednio 9,1 vs. 7,9 oraz 4,0 vs. 3,5). Znalezienie nowego leku dla pacjentów z zaostrzeniami niewydolności serca uznano za duży sukces sponsora – koncernu Bayer–Merck, a także projektodawców – *Duke Clinical Research Institute* oraz *Canadian VIGOUR Center* [1].

Kolejny ważny program kliniczny to **VOYAGER PAD (Vascular outcomes study of asa along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularizations for peripheral artery disease)**, który dotyczył pacjentów z miażdżycową chorobą tętnic kończyn dolnych poddanych rewaskularyzacji. Randomizacją objęto 6564 pacjentów – w jednej z równolicznych grup uczestnicy otrzymywali 100 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) i małą dawkę rivaroksabanu ( $2 \times 2,5$  mg/d.), a w drugiej – ASA i placebo. Celem programu była ocena efektów leczenia i bezpieczeństwa terapii z dodaniem rivaroksabanu do dotychczasowej terapii farmakologicznej po interwencyjnym leczeniu niedokrwienia kończyn dolnych. Wśród uczestników dominowali mężczyźni (74%), a ich średni wiek wynosił 67 lat. Dwie trzecie leczono metodą angioplastyki z implantacją stentu, natomiast u pozostałych zastosowano rewaskularyzację chirurgiczną. Za pierwszorzędowy złożony punkt końcowy uznano incydent ostrego niedokrwienia kończyny dolnej, konieczność amputacji kończyny, zawał serca, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Leczenie i obserwacja trwały średnio 28 miesięcy. W grupie leczonej ASA i rivaroksabanem w porównaniu z grupą nieprzyjmującą inhibitora czynnika Xa odnotowano znamienne statystycznie spadek o 15% częstości złożonych punktów końcowych (17,3% vs. 19,9% przy  $p = 0,009$ ). Za główne zdarzenia niepożądane uznano poważne krwawienia definiowane według klasyfikacji *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) lub klasyfikacji *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). W przypadku zastosowania pierwszej z nich różnica pod względem częstości poważnych krwawień między badanymi grupami nie była znamienna statystycznie (2,65% vs. 1,87%), natomiast według klasyfikacji ISTH częstość krwawień wzrosła w grupie leczonej rivaroksabanem o 42% (5,94% vs. 4,06%;  $p = 0,007$ ). Badanie podsumował główny badacz programu – profesor Marc P. Bonaca z *University Colorado School of Medicine* (Stany Zjednoczone), stwierdzając, że dzięki dodaniu rivaroksabanu do dotychczasowej strategii leczenia po interwencjach na tętnicach obwodowych odnotowano duże zmniejszenie zagrożenia incydentami ostrego niedokrwienia kończyn dolnych, a liczba krwawień – wprawdzie większa niż w grupie leczonej aktywnie – nie przekładała się na większą liczbę nieodwracalnych krwotoków wewnątrzczaszkowych lub krwotoków prowadzących do zgonów [2].

Interesującym wątkiem dyskusji toczącej się po publikacji wyników programu ISCHEMIA stały się wyniki towarzyszące mu rejestru **CIAO-ISCHEMIA (Changes in Ischemia**

**and Angina over One year among trial screen failures with no obstructive coronary artery disease on coronary CT angiography)**. Jest to obserwacja losów pewnej podgrupy, którą wyłoniono spośród kandydatów do programu ISCHEMIA, opisywanego bardziej szczegółowo w relacji z *Scientific Sessions of American Heart Association 2019* [3], tworzonej przez osoby, u których mimo pozytywnego wyniku próby obciążeniowej nie wykryto w obrazowaniu tętnic wieńcowych zwężeń większych niż 50% i ostatecznie nie zostały włączone do programu ISCHEMIA. Jak powiedziała doktor Harmony R. Reynolds, relacjonująca projekt CIAO, jest to grupa pacjentów (a najczęściej pacjentek) często „odsyłana z kwitkiem” przez lekarzy uważających, że niekrytyczne zwężenia tętnic wieńcowych są gwarancją bezpiecznego przebiegu choroby niedokrwiennej serca. Roczna obserwacja 208 pacjentów (w tym 66% kobiet) włączonych do badania CIAO oraz 1079 włączonych ze względu na obecność zwężeń nie mniejszych niż 50% do programu ISCHEMIA (w tej grupie odsetek kobiet wynosił 26%) wykazała, że mimo podobnego wyniku wyjściowego badania obciążeniowego przebieg choroby wieńcowej jest nawet bardziej niepokojący dla pacjenta i lekarza niż w przypadku grupy chorych ze zwężeniami większymi lub równymi 50% w tętnicach wieńcowych. Ilustrują to następujące liczby: większy odsetek pacjentów z grupy CIAO w ciągu 12 miesięcy od początkowego badania obciążeniowego (najczęściej *stress ECHO*) miał nawrót dławicy piersiowej jeden raz w tygodniu lub częściej w porównaniu z grupą uczestniczącą w programie ISCHEMIA – 17% w porównaniu z 4%, ponadto mniejszy odsetek raportował brak bólu wieńcowego w ciągu ostatniego miesiąca – 41% w porównaniu z 62%. Co ciekawe, u połowy badanych wynik kontrolnego badania *stress ECHO* po roku był prawidłowy, a u 45% wynik był taki jak na początku badania. W konkluzji doktor Reynolds podkreśliła, by nie bagatelizować skarg na bóle wieńcowe, pomimo świadomości braku krytycznych zwężeń u tych pacjentów, gdyż oni także są obarczeni niemałym ryzykiem kardiologicznym, chociaż niższym niż niesie klasyczna choroba wieńcowa [4, 5].

Kolejne doniesienie dotyczy kardiomiopatii przerostowej bez zawężania drogi odpływu. Nowy lek zaproponowała firma Myokardia Inc.; jest nim odwracalny inhibitor sercowej miozyny – mawakamten – testowany w programie **MAVERICK-HCM (A phase 2 study of mavacamten in adults with symptomatic non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy)**, przedstawionym przez doktor Carolyn Ho. W badaniu tym skupiono się na ocenie bezpieczeństwa nowej cząsteczki oraz jej wpływie na biomarkery mające dużą wartość rokowniczą: N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) oraz troponinę I. Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi był mniejszy w grupie leczonej aktywnie (10,3%) niż w grupie przyjmującej placebo (21,1%) – były to głównie epizody migotania/

/trzepotania przedsionków. U 5 z 39 aktywnie leczonych badanie przerwano ze względu na zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory do wartości nieprzekraczającej 45%, którą zdefiniowano jako kryterium wymagające zakończenia udziału w programie. Stężenie NT-proBNP uległo zmniejszeniu ( $p = 0,0005$ ) po 16 tygodniach przyjmowania mawakamtenu w porównaniu z placebo. Podobnie redukcję zaobserwowano w odniesieniu do stężenia troponiny I ( $p = 0,009$ ). Ze względu na dotychczasowe dane mówiące o tym, że stężenie NT-proBNP dobrze odzwierciedla stopień napięcia ścian serca, a troponina I sygnalizuje uszkodzenie miokardium, wyniki MAVERICK-HCM dają podstawę do założenia, że dla pacjentów z kardiomiopatią przerostową bez zawężania drogi odpływu mawakamtem stanowi innowacyjną i obiecującą opcję leczenia [6].

Na zakończenie chcielibyśmy wspomnieć, że w programie naukowym tegorocznej edycji ACC/WHF 2020 uczestniczył Zespół naszej Katedry. Wśród nielicznych polskich prac do programu zakwalifikowano prezentację wyników 4-letniej współpracy z firmą **ANGIONICA sp. z o.o.**, założoną przez pracowników naukowych Politechniki Łódzkiej, twórców unikalnego aparatu do pomiarów autofluorescencji skóry. Jak wynikało z naszych obserwacji, parametry opisujące autofluorescencję wzbudzaną od związków uczestniczących w reakcjach redoks tkanek skóry korelują z prawdopodobieństwem śródsennych bezdechów zarówno w pacjentów z chorobami kardiologicznymi, jak i u osób zdrowych. Z praktycznego punktu widzenia metoda niesie potencjał narzędzia do przesiewowych badań w kierunku zaburzeń oddychania w czasie snu. Doniesienie zainteresowało recenzentów kongresu, którzy zakwalifikowali je do sesji

*Spotlight on Special Topics: Innovation and Technology*, a całość tego badania będzie można poznać dzięki publikacji w jednym z najbliższych wydań „Cardiology Journal” [7].

## Piśmiennictwo

1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): 1883–1893, doi: [10.1056/NEJMoa1915928](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928), indexed in Pubmed: [32222134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222134/).
2. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med.* 2020; 382(21): 1994–2004, doi: [10.1056/NEJMoa2000052](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000052), indexed in Pubmed: [32222135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222135/).
3. Rechcinski T, Kasprzak J. Nie tylko ISCHEMIA. Sprawozdanie z American Heart Association's Scientific Sessions 2019, Filadelfia 16–18 listopada 2019 roku. *Folia Cardiologica.* 2020; 15(1): 84–87, doi: [10.5603/fc.2020.0011](https://doi.org/10.5603/fc.2020.0011).
4. Reynolds HR, Shaw L, Min J, et al. Coronary anatomy, ischemia and angina: associations at baseline in the ISCHEMIA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(11 Suppl 1): 21, doi: [10.1016/s0735-1097\(20\)30648-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)30648-3).
5. Reynolds HR, Shaw L, Chaitman B, et al. Sex differences in stress test and CCTA findings and symptoms in the randomized ISCHEMIA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(11 Suppl 2): 30, doi: [10.1016/s0735-1097\(20\)30657-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)30657-4).
6. Ho CY, Mealiffe M, Bach R, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(21): 2649–2660, doi: [10.1016/j.jacc.2020.03.064](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.064), indexed in Pubmed: [32466879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466879/).
7. Rechcinski T, Ciešlik-Guerra U, Siedlecki P, et al. Flow-mediated skin fluorescence: a novel method for the estimation of sleep apnea risk in healthy persons and cardiac patients. *Cardiol J.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/CJ.a2020.0139](https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0139), indexed in Pubmed: [33140392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140392/).