

Elektroterapia, interwencje, leki... Migawki z Kongresu ESC 2016 w Rzymie

Electrotherapy, interventions, drugs... Snapshots of ESC Congress 2016 in Rome

Łukasz Figiel, Jarosław D. Kasprzak

Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital im. Wł. Biegańskiego

Wśród licznych prezentacji najnowszych badań klinicznych trudno było wyłowić doniesienia przełomowe, z potencjałem istotnej zmiany w dotychczasowych kanonach terapii. Autorzy zidentyfikowali trzy – w subiektywnej ocenie najciekawsze – badania kliniczne, do których nowoczesny klinicysta będzie miał szansę znaleźć praktyczne odwołania w swojej codziennej pracy.

Jednym z najważniejszych wydarzeń pierwszego dnia sesji *hotline* tegorocznego Kongresu *European Society of Cardiology* (ESC) w Rzymie była prezentacja wyników (równoległe do publikacji w „*New England Journal of Medicine*”) badania **DANISH** (*Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure*) [1]. Dotyczyło ono roli kardiowerterów-defibrylatorów (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) u pacjentów z kardiomiopatią o etiologii innej niż niedokrwienne. O ile rola ICD w niedokrwinnym uszkodzeniu lewej komory nie budzi żadnych wątpliwości, o tyle w odrębnych populacjach wyniki wcześniejszych badań z użyciem ICD nie dawały jednoznacznej odpowiedzi. Badanie DANISH było wielośrodkowym prospektywnym badaniem z randomizacją, poświęconym ocenie wpływu ICD na śmiertelność całkowitą u pacjentów z inną niż niedokrwienne etiologią niewydolności serca (HF, *heart failure*), na tle optymalnej współczesnej farmakoterapii. Warto wspomnieć, że zalecenia dotyczące stosowania ICD w tej grupie są oparte na wynikach stosunkowo małych badań lub analiz podgrup większych badań. Co więcej, nie prowadzono ich u chorych objętych współczesnym standardem farmakoterapii wpływającej na ryzyko nagłego zgonu sercowego.

Do badania DANISH, przeprowadzonego przez wszystkie ośrodki wszczepiające ICD w Danii, włączono 1116 pacjentów z kardiomiopatią o etiologii innej niż niedokrwienne

i z HF w II lub III klasie według *New York Heart of Association* (NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35%, których losowo przydzielano do implantacji ICD (z funkcją resynchronizacji [CRT, *cardiac resynchronization therapy*] lub bez niej) albo do optymalnego leczenia zachowawczego. Pierwszorzędownym punktem końcowym była śmiertelność ogólna w obserwacji 5-letniej (mediana czasu obserwacji wyniosła 67,6 miesiąca). W sumie 645 pacjentów ze wskazaniami do CRT przydzielono losowo (1:1) do implantacji ICD lub do grupy kontrolnej. W kohorcie 471 osób bez wskazań do CRT 234 chorych przydzielono do implantacji ICD, a 237 do grupy kontrolnej. Warto podkreślić, że ponad 90% włączonych przyjmowało lek blokujący układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz beta-adrenolityk, a niespełna 60% – antagonistę receptora mineralokortykoidowego.

Osoby z ICD dobrano odpowiednio do chorych z grupy kontrolnej pod względem zmiennych klinicznych i stosowanego leczenia. Pierwszorzędowny punkt końcowy (zgon) w populacji chorych z ICD wystąpił z częstością 21,6% (zmarło 120 pacjentów), zaś w grupie kontrolnej z porównywalną częstością 23,4% (131 chorych), nie wykazano zatem korzystnego wpływu ICD na śmiertelność całkowitą – obniżenie ryzyka o 13% okazało się nieznamiennie statystycznie (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,87, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,68–1,12; $p = 0,28$). Nie stwierdzono również korzystnego wpływu ICD na śmiertelność sercowo-naczyniową. Wszczepienie tego urządzenia zmniejszyło natomiast, zgodnie z przewidywaniami, częstość nagłego zgonu sercowego (HR 0,5, 95% CI 0,31–0,82; $p = 0,005$). Zakażenia układu zdarzały się częściej u osób zaopatrzonych w ICD (4,9%) niż w grupie terapii kontrolnej (bez elektroterapii lub z samą CRT [3,6%]).

W analizie podgrup stwierdzono istotną interakcję między zastosowanym leczeniem a wiekiem. Zaobserwowano, że ICD poprawiało rokowanie chorych młodszych niż 68-letni (HR 0,64, 95% CI 0,46–0,91; $p = 0,01$), a u młodszych niż 59-letni ryzyko obniżało się o niemal połowę.

Wyniki tego dobrze zaprojektowanego badania o długim okresie obserwacji podają w wątpliwość opublikowane w tym roku zalecenia z wytycznych HF dotyczących prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego w grupie osób z kardiomiopatią nieniedokrwienną. Wnioski z DANISH nie są jednak całkowitym zaskoczeniem, biorąc pod uwagę niższą niż w chorobie niedokrwiennej śmiertelność w badanej populacji oraz mniejsza skłonność do zgonu arytmicznego. Wimo korzystnego trendu wpłynęło to z pewnością na nieosiągnięcie progu istotności statystycznej, zwłaszcza przy bardzo wysokim standardzie prewencyjnej farmakoterapii, opisanym wyżej, oraz zastosowaniu innej interwencji modyfikującej rokowanie – CRT. Badanie niewątpliwie zmusza do refleksji w zakresie stosowania ICD/CRT z funkcją defibrilacji (CRT-D) w różnych grupach chorych, także z uwzględnieniem aspektu wieku – reprezentuje bowiem wyższy poziom dowodów niż dotychczasowe dane uzasadniające stosowanie ICD w kardiomiopatii bez tła niedokrwiennego. Należy wspomnieć, że dalszych ciekawych danych w tej dziedzinie powinien dostarczyć prowadzony także w Polsce europejski rejestr EU-CERT-ICD [2].

Kolejnym interesującym badaniem „interwencyjnym”, które wzbudzi w nadchodzącym czasie sporo komentarzy, było **NORSTENT**, dotyczące porównania stentów uwalniających lek (DES, *drug-eluting stent*) ze stentami metalowymi (BMS *bare-metal stent*) [3]. Wydawało się, że po prawie 10 latach debat nad tym, czy istnieje przewaga DES czy BMS, nic nowego do tej, momentami bardzo żywej, dyskusji nie da się wniesić. Jednak wyniki tego dużego badania o długim okresie obserwacji zapewne ponownie rozбудzą dyskusję w tej materii. Badanie przeprowadzono we wszystkich 8 ośrodkach w Norwegii, które przeprowadzają zabiegi angioplastyki naczyń wieńcowych, dzięki grantowi *Norwegian Research Council*. Włączono ponad 9000 nie-selekcjonowanych pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (ok. 30% pacjentów) lub ostrym zespołem wieńcowym (ok. 70% pacjentów, w tym 25% z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST), których losowo przydzielono do implantacji DES lub BMS w proporcji 1:1. Kryteria wykluczenia były nieliczne, obejmując między innymi przewidywane użycie więcej niż 1 stentu w zabiegu na rozwidleniu tętnicy lub wcześniejsze stentowanie tętnic wieńcowych. Co bardzo istotne, w zakresie stentów DES implantowano tak zwane stenty nowej generacji, powlekane albo zotarolimusem albo ewerolimusem; stenty standardowe również były nowszych generacji (*Driver*, *Integrity*, *Liberté*, czy *Multi-Link Vision*). Mediana czasu obserwacji wyniosła 59 miesięcy.

Okazało się, że w obu porównywanych grupach nie stwierdzono różnic pod względem pierwszorzędowego

złożonego klinicznego punktu końcowego (zgon z dowolnej przyczyny lub zawał serca): 16,6% dla DES w porównaniu z 17,1% dla BMS; p równe 0,66. Nie obserwowano także różnic w zakresie wystąpienia poszczególnych składników pierwszorzędowego punktu końcowego, a także okołoproceduralnego zawału serca: 3,4% dla DES w porównaniu z 3,8% dla BMS; p równe 0,10. Zanotowano jednak przewagę DES w zapobieganiu kolejnej rewaskularyzacji, która wystąpiła u 16,5% pacjentów z DES w porównaniu z 19,8% z BMS; p poniżej 0,001 (w tym restenozy w obrębie pierwotnie leczonej zmiany 5,3% dla DES v. 10,3% dla BMS; $p < 0,001$) oraz wystąpieniu zakrzepicy w stencie: 0,8% dla DES w porównaniu z 1,2% dla BMS; p równe 0,049.

Badanie NORSTENT wskazuje, że zastosowanie nowej generacji BMS nie jest postępowaniem niewłaściwym i może stanowić leczenie z wyboru w wybranych grupach pacjentów – na przykład w leczeniu zmian o małym ryzyku restenozy lub przy konieczności minimalizacji ekspozycji na podwójną terapię przeciwplatekową (tu jednak należy wspomnieć o najnowszych DES z akceptowalnym jedynie miesięcznym jej okresem). Nie podważa to przewagi DES nad BMS wyrażonej zmniejszeniem częstości kolejnej rewaskularyzacji lub ryzyka ostrej zakrzepicy w stencie. Co godne uwagi, w całej badanej grupie różnice te nie przekładały się jednak na odmienne ryzyko zgonu lub kolejnego zawału serca. A zatem wydaje się, że zastosowanie BMS w szczególnych sytuacjach, jak konieczność pilnego zabiegu chirurgicznego lub duże ryzyko krwawienia, może stanowić bezpieczną alternatywę dla DES. Dzięki niższemu od oczekiwanego ryzyka restenozy nowsze stenty BMS wciąż w wybranych sytuacjach klinicznych mogą stanowić opcję terapeutyczną u pacjentów wymagających zabiegu stentowania naczyń wieńcowych, chociaż pozycja aktualnie stosowanych stentów DES jest niezagrażona, co zgodnie wyrażano w komentarzach ekspertów. Nie wydaje się zatem, aby mimo dużego nagłośnienia medialnego badanie to mogło zmienić aktualną praktykę kardiologów interwencyjnych. Jego wyniki są jednak godne upowszechnienia chociażby ze względu na to, że NORSTENT jest największym randomizowanym prospektywnym badaniem dotyczącym stentów wieńcowych.

Trzecim szczególnie interesującym badaniem było **PRAGUE-18** (*Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention*), kolejna z cyklu prób klinicznych aktywnej czeskiej grupy badawczej koordynowanej przez profesora Petra Widimskiego [4]. Badanie IV fazy ukierunkowano na ambitny cel określenia efektów klinicznych interwencyjnego leczenia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (zawału serca z uniesieniem odcinka ST lub NSTEMI z aktywnie toczącym się niedokrwieniem) z użyciem dwóch nowych, rekomendowanych leków przeciwplatekowych – tikagreloru i prasugrelu. Choć badanie przedwcześnie przerwano, po włączeniu około

600 pacjentów do każdej z grup, ze względu na małe szanse uzyskania znaczącej przewagi któregośkolwiek z leków (pierwotnie zakładano włączenie ok. 2500 chorych), to jednak jest jednym z pierwszych porównań *head-to-head* dwóch nowoczesnych leków przeciwplatekcyjnych, jakimi są prasugrel i tikagrelor. W badaniu tym chorych z ostrym zawałem serca kierowanych w trybie pilnym na pierwotną koronarpłastykę losowo przydzielano w 14 czeskich ośrodkach do zastosowania dawki nasycającej tikagreloru (180 mg) lub prasugrelu (60 mg), a następnie leczenie kontynuowano przez 12 miesięcy w standardowej dawce: tikagrelor – 90 mg 2 razy/dobę lub prasugrel – 10 mg raz/dobę. Oceniano złożony, pierwszorzędowy punkt końcowy 7. dnia po zawałe serca, na który składały się: zgon, wystąpienie kolejnego zawału serca, udar mózgu, duże krwawienie lub konieczność pilnej rewaskularyzacji tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Dodatkowo badacze ocenili częstość zamiany tikagreloru/prasugrelu na kłopidogrel po wypisaniu ze szpitala, motywowaną najczęściej względami ekonomicznymi. W ciągu 30 dni obserwacji oba leki zostały zamienione na tańszy kłopidogrel u blisko 30% pacjentów z badania. Badanie zostało przerwane przedwcześnie, po włączeniu około 1200 pacjentów do obu grup, z uwagi na niecelowość dalszej obserwacji. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku (62 v. 62 lata), płci (22,9% v. 26,3% kobiet), cukrzycy (20,0% v. 20,8%), przewlekłej choroby nerek (1,3% v. 1,3%), a także innych parametrów klinicznych. Nie zaobserwowano różnic w wystąpieniu pierwszorzędowego punktu końcowego (3,6% v. 3,9%; $p = 0,94$), a także drugorzędowego punktu składającego się ze zgonu lub ponownego zawału serca lub udaru mózgu

w ciągu 30 dni (2,8 v. 2,7%; $p = 0,67$). Zaprezentowane kumulatywne krzywe niepożądanych zdarzeń klinicznych nakładały się niemal całkowicie. Stwierdzono zatem przekonujący brak różnic w skuteczności tikagreloru lub prasugrelu ocenianego we wczesnej fazie leczenia zawału serca, chociaż w dyskusji podnoszono problem małej liczebności badania nawet w pełnej zaplanowanej wersji, co skutkowało zaniżoną mocą statystyczną, pozostawiając większy margines niepewności w interpretacji wyników. Badacze zapowiedzieli przedstawienie dalszych wyników badania obejmujących rok obserwacji, które mogą być bardzo ciekawe, zwłaszcza w kontekście częstej w badanej grupie zamiany tikagreloru i prasugrelu na kłopidogrel, co miało miejsce w u 1/3 chorych. W chwili obecnej jednak zakładamy, że stan „klinikznego meczu” między prasugrelem a tikagrelem w zawałe serca to remis.

Piśmiennictwo

1. Køber L., Thune J.J., Nielsen J.C. i wsp.; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1221–1230.
2. Seegers J., Bergau L., Tichelbäcker T. i wsp. ICD risk stratification studies – EU-CERT-ICD and the European perspective. *J. Electrocardiol.* 2016 Aug 26. pii: S0022-0736(16)30171-6 [złożone do druku].
3. Bønaa K.H., Mannsverk J., Wiseth R. i wsp.; NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1242–1252.
4. Motovska Z., Hlinomaz O., Widimsky P. i wsp. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation* 2016 Aug 30. pii: CIRCULATIONAHA.116.024823 [złożone do druku].