

Kardiologia inwazyjna – najnowsze doniesienia naukowe z Kongresu ESC 2018

Invasive cardiology – recent trials presented at ESC Congress in 2018

Błażej Michalski, Jarosław D. Kasprzak

Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Ostatni Kongres Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w roku 2018 obfitował w wiele interesujących prezentacji wyników dużych badań naukowych. Lekarze, a także pielęgniarki i technicy medyczni mogli się zapoznać z wieloma doniesieniami, które wpłyną na postępowanie w codziennej pracy klinicznej i leczenie pacjentów. W niniejszym opracowaniu proponujemy Państwu subiektywny przegląd najciekawszych i najbardziej wartościowych doniesień z zakresu kardiologii inwazyjnej.

Duże znaczenie praktyczne mają wyniki rocznej obserwacji pacjentów włączonych do badania CULPRIT-SHOCK. Oceniano w nim losy pacjentów we wstrząsie kardiogenym zakwalifikowanych do strategii pełnej przeszkrórnjej rewaskularyzacji w porównaniu z koronaroplastyką (PCI, *percutaneous coronary intervention*) ograniczoną tylko do naczynia odpowiedzialnego za wstrząs [1]. Kryterium włączenia do badania obejmowało zawał serca, wstrząs kardiogeny oraz istotne hemodynamiczne zmiany w co najmniej dwóch tętnicach wieńcowych. Istotną zmianę definiowano jako zwężenie powyżej 70% w naczyniu o średnicy większej niż 2 mm. Kryteria wyłączenia obejmowały głównie: reanimację dłuższą niż 30 minut, objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wystąpienie wstrząsu wcześniej niż 12 h przed przyjęciem do szpitala, ciężką niewydolność nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] < 30 ml/min). Pacjentów przydzielano losowo do równolicznych grup – poddawanej PCI w zakresie naczynia odpowiedzialnego za zawał/wstrząs oraz do grupy, w której wykonywano pełną rewaskularyzację wszystkich istotnych zmian. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z jakiegokolwiek przyczyny bądź ciężką niewydolność nerek prowadzącą do terapii nerkozastępczej, natomiast drugo-

rzędowy punkt końcowy obejmował zgon z jakiegokolwiek przyczyny, terapię nerkozastępczą, ponowny zawał serca, ponowną koronaroplastykę oraz hospitalizację z powodu niewydolności krążenia – w rocznej obserwacji. Wyniki badania pokazały, że w obserwacji 30-dniowej częstość zgonów u pacjentów z PCI jednego dozawałowego naczynia wynosiła 45,9%, natomiast u pacjentów poddanych pełnej rewaskularyzacji – 55,4% (istotna różnica na korzyść strategii wybiórczej; $p = 0,01$). W obserwacji 12-miesięcznej różnica pod względem ryzyka zgonu nie była znamienne, choć zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił o 12% rzadziej, tj. u 50% pacjentów poddawanych PCI jednego naczynia, natomiast w grupie chorych z pełną rewaskularyzacją – u 56,9% (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,88, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,76–1,01). Ponowny zawał serca wystąpił u 1,7% pacjentów z PCI jednego naczynia oraz u 2,1% pacjentów poddanych pełnej rewaskularyzacji, czyli bez znamiennej różnicy (RR 0,85, 95% CI 0,29–2,5). Zgodnie z przewidywaniami konieczność ponownego zabiegu PCI występowała istotnie częściej w grupie poddanej PCI jednego naczynia niż w grupie poddanej od razu pełnej rewaskularyzacji (32,3 v. 9,4%, RR 3,44; 95% CI 2,39–4,95), podobnie jak ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności krążenia (5,2 v. 1,2%, RR 4,46; 95% CI 1,53–13,04). W badaniu potwierdzono, że u pacjentów z zawałem serca i wstrząsem kardiogenym ryzyko zgonu bądź terapii nerkozastępczej było niższe w przypadku PCI ograniczonej tylko do zmiany dozawałowej w porównaniu z pełną rewaskularyzacją, a w obserwacji rocznej nie wykazano istotnych różnic w zakresie śmiertelności między obiema grupami. W badaniu CULPRIT-SHOCK potwierdzono zatem, że w przypadku zawału serca i wstrząsu kardiogenego śmiertelność jest

nadal bardzo wysoka, ale korzystniejsza wydaje się rewaskularyzacja ograniczona do naczynia odpowiedzialnego za zawał.

Kanadyjskie badanie SCAD (*Spontaneous Coronary Artery Dissection*) dotyczyło słabo poznanego, ale istotnego klinicznie problemu spontanicznych dyssekcji tętnic wieńcowych [2]. W tym mechanizmie powstaje nawet 24% zawałów, głównie u kobiet przed 50. rokiem życia. Kanadyjski wieloośrodkowy rejestr jest największym na świecie do tej pory. Głównym celem było poznanie przebiegu SCAD, natomiast cel drugorzędowy obejmował ocenę strategii leczenia. Do badania włączono 804 pacjentów, średnia wieku wynosiła 52 lata, a kobiety stanowiły 88% badanej grupy, przy czym 55% było w wieku pomenopauzalnym. U 29,7% chorych rozpoznano zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevated myocardial infarction*), natomiast u 69,9% — zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevated myocardial infarction*). Zmiany odpowiedzialne za ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*) występowały głównie w gałęzi przedniej zstępującej (60%) oraz gałęzi okalającej (38%). U 60% pacjentów dyssekcja miała charakter rozlanego, podłużnego zwężenia światła (*diffuse stenosis*). Wysiłek fizyczny był czynnikiem wyzwalającym u 29% pacjentów, natomiast silny stres — aż u 50% pacjentów. W badaniu SCAD potwierdzono, że aż u 31,1% pacjentów czynnikiem predysponującym do wystąpienia dyssekcji była dysplazja włóknisto-mięśniowa (FMD, *fibromuscular dysplasia*), czyli niezapalna choroba naczyń, która dotyczy nie tylko naczyń nerkowych i szyjnych, ale — jak potwierdzono w badaniu SCAD — stanowi także istotny problem w aspekcie spontanicznych dyssekcji naczyń wieńcowych.

W populacji badania SCAD koronaroplastykę wykonano tylko u 12% pacjentów, przy czym aż u 30% zakończyła się ona niepowodzeniem, a określona jako suboptymalna — w 41% przypadków. W obserwacji 30-dniowej śmiertelność wynosiła jednak zaledwie 0,1%. Średni okres obserwacji pacjentów wynosił 3,1 roku i w tym czasie ryzyko zgonu wynosiło 1,2%, ponowny zawał serca wystąpił u 4,8% pacjentów, a 1,5% chorych wymagało ponownej niezaplanej rewaskularyzacji.

Szczególną grupę stanowiły pacjentki w okresie od III trymestru ciąży do 1 roku po porodzie. W tej grupie pacjentek ryzyko zdarzeń niepożądanych było 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej i wynosiło 20,6%, stanowiąc także istotny czynnik prognostyczny zdarzeń niepożądanych w obserwacji 30-dniowej (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 2,9). W kanadyjskim badaniu SCAD potwierdzono istotność niezdiagnozowania tego problemu, szczególnie wśród młodych kobiet. Wydaje się, że strategia zachowawczego leczenia może być lepszą opcją terapeutyczną w tej grupie pacjentów. Szczególnie u młodych kobiet z rozpoznaniem zawału serca należy brać pod uwagę spontaniczną dyssek-

cję naczynia wieńcowego jako przyczynę zawału, co może wpływać na strategię leczenia.

Badanie, które wzbudziło liczne kontrowersje, dotyczyło przeszskórnego leczenia niedomykalności mitralnej zapinką MitraClip u pacjentów z niewydolnością serca (MITRA-FR) [3]. Do badania włączono pacjentów z wtórną ciężką niedomykalnością mitralną, obniżoną frakcją wyrzutową ($15\% < EF [ejection\ fraction] < 40\%$) oraz objawami niewydolności krążenia. Ciężką wtórną niedomykalność mitralną definiowano jako efektywne pole ujścia fali zwrotnej (ERO, *effective regurgitant orifice*) ponad 20 mm² oraz objętość fali zwrotnej przekraczającą 30 ml. Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do przeszskórnego leczenia niedomykalności zastawki mitralnej (152 pacjentów) oraz do leczenia farmakologicznego (152 pacjentów). W obserwacji 12-miesięcznej złożony punkt końcowy obejmował zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizację z powodu niewydolności krążenia. W grupie leczonej przy użyciu MitraClip złożony punkt końcowy wystąpił u 54,6% pacjentów, natomiast w grupie leczonej zachowawczo — u 51,3% (OR 1,16; 95% CI 0,73–1,84; $p = 0,53$). Zgon z jakiegokolwiek przyczyny wystąpił u 24,3% pacjentów w grupie leczonej inwazyjnie oraz u 22,4% w grupie leczonej zachowawczo (OR 1,11; 95% CI 0,69–1,77). Podobnie nie wykazano istotnych różnic w zakresie niezaplanych hospitalizacji z powodu objawów niewydolności krążenia; 48,7% w grupie leczonej interwencyjnie w porównaniu do 47,4% w grupie leczonej zachowawczo. Przedstawione wyniki sugerują brak korzyści w zakresie przeżycia oraz częstości niezaplanowanych hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z ciężką niedomykalnością mitralną leczonych za pomocą MitraClip bądź farmakologicznie w obserwacji 12-miesięcznej. Podobnie w aspekcie klasy czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA), mimo istotnej poprawy w obu grupach w obserwacji 12-miesięcznej, między grupą leczoną farmakologicznie oraz za pomocą MitraClip nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Wyniki te pozostają w pozornej sprzeczności z rezultatem amerykańskiego badania COAPT, ogłoszonego kilka tygodni później, w którym wykazano znakomitą skuteczność korekty wtórnej niedomykalności mitralnej z użyciem MitraClip w zbliżonej (choć nieidentycznej) populacji pacjentów — włącznie ze zmniejszeniem śmiertelności ogólnej. Porównanie badań dostarcza pouczających wniosków. Przyczyn niepowodzeń MITRA-FR należy szukać w stosunkowo niskim odsetku technicznego powodzenia zabiegu, jego 3-krotnie mniejszej trwałości i częstszych powikłaniach zabiegowych (14,6% v. 8,5% w badaniu COAPT). Błędem był brak standaryzacji leczenia farmakologicznego przed zabiegiem — tylko w badaniu COAPT zakładano maksymalną tolerowaną terapię w obu analizowanych grupach; farmakoterapia również była stabilniejsza w ciągu trwania COAPT. Co bardzo istotne, pacjenci MITRA-FR mieli cechy

mniej nasilonej niedomykalności mitralnej ($ERO = 31 \pm 10 \text{ mm}^2$ v. $41 \pm 15 \text{ mm}^2$ w COAPT) przy większym nasileniu niewydolnościowej przebudowy serca (końcowa objętość rozkurczowa lewej komory [LVEDV, *left ventricular end-diastolic volume*] większa o 1/3). W świetle jednoznacznej skuteczności terapii z użyciem MitraClip wykazanej w COAPT badanie MITRA dostarcza raczej danych na temat tego, jakich błędów w kwalifikacji chorych należy unikać – ze szczególnym uwzględnieniem roli precyzyjnej oceny ilościowej niedomykalności mitralnej wykazującej jej kluczową rolę dla statusu klinicznego kwalifikowanego pacjenta, jak to czyniono w badaniu amerykańskim. Niespójne wyniki badań MITRA-FR i COAPT podkreślają celowość dalszych badań ukierunkowanych na optymalną identyfikację podgrup pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z implantacji zapinki MitraClip.

Kolejnym bardzo interesującym badaniem, które może wpłynąć na codzienną praktykę kliniczną, jest GLOBAL LEADERS [4]. Porównywano w nim stosowanie u pacjentów po koronaroplastyce tikagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) przez miesiąc, a następnie samego tikagreloru z grupą leczoną standardową terapią przeciwpłytkową. Do badania włączono 16 tys. pacjentów z ACS bądź stabilną chorobą wieńcową, którzy mieli implantowany stent uwalniający biolimus. Pacjentów objęto randomizacją do 3 grup:

- otrzymującej tikagrelor i ASA przez miesiąc, a następnie tikagrelor w dawce 90 mg 2 razy/dobę przez kolejne 23 miesiące;
- otrzymującej ASA oraz klopidogrel 75 mg raz/dobę przez 12 miesięcy, a następnie przez kolejne 12 miesięcy samą ASA (pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową);
- przyjmującej ASA i tikagrelor przez 12 miesięcy i przez kolejne 12 miesięcy samą ASA (pacjenci po ACS).

W obserwacji 2-letniej oceniano wystąpienie złożonego punktu końcowego: śmiertelności całkowitej, zawału serca z obecnością nowych załamek Q. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wystąpienie istotnego krwawienia (zgodnie z klasyfikacją *Bleeding Academic Research Consortium criteria* stopnie 3. i 5.). W obserwacji 2-letniej u 3,81% pacjentów leczonych eksperymentalnie doszło do zgonu bądź zawału serca, natomiast w przypadku pacjentów leczonych zgodnie z obowiązującymi standardami – u 4,37% (RR 0,87; 95% CI 0,75–1,01; $p = 0,073$). Analiza podgrup, tj. pacjentów z ACS oraz stabilną chorobą wieńcową, nie potwierdziła istotnych

różnic pod względem wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w zależności od strategii leczenia. Między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie istotnych krwawień (2,04% pacjentów z grupy leczonej eksperymentalnie oraz u 2,12% pacjentów leczonych klasycznie). Interesujący jest fakt, że w obserwacji 12-miesięcznej w badaniu potwierdzono, że u pacjentów po zawale serca lub PCI stosujących tikagrelor odstawienie ASA po miesiącu stosowania nie powoduje zwiększenia częstości występowania złożonych punktów końcowych w porównaniu z grupą stosującą podwójną terapię złożoną z klopidogrelu oraz ASA. W badaniu nie potwierdzono poprawy rokowania u pacjentów leczonych PCI z zastosowaniem tikagrelolu przez 24 miesiące w porównaniu ze standardową terapią 12-miesięczną w połączeniu z ASA. Brak poprawy może wynikać z faktu, że ze względu na występowanie duszności po tikagrelorze oraz nierzadkiej zamiany tikagreloru na klopidogrel nawet przy niewielkich krwawieniach w 2. roku obserwacji tylko 78% pacjentów w badanej grupie przyjmowało tikagrelor, natomiast w grupie kontrolnej klopidogrel stosowało aż 91,3%. Konieczne są kolejne badania z bardzo dokładną oceną przestrzegania przez pacjentów protokołu przyjmowania leku, których celem będzie ocena możliwości odstawienia ASA po 1 miesiącu obserwacji i leczenia pacjenta po PCI jednym lekiem przeciwpłytkowym – z racji wymienionych ograniczeń GLOBAL LEADERS nie dostarczają w tym względzie definitywnej odpowiedzi, będąc nominalnie badaniem negatywnym.

Piśmiennictwo

1. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. CULPRIT-SHOCK Investigators. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2018; 379(18): 1699–1710, doi: [10.1056/NEJMoa1808788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808788), indexed in Pubmed: [30145971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145971/).
2. Saw J. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study. Presented at: ESC 2018. August 25, 2018. Munich, Germany.
3. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2297–2306, doi: [10.1056/nejmoa1805374](https://doi.org/10.1056/nejmoa1805374).
4. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet.* 2018; 392(10151): 940–949, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0), indexed in Pubmed: [30166073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30166073/).