

# Nie tylko ISCHEMIA. Sprawozdanie z *American Heart Association's Scientific Sessions 2019*, Filadelfia 16–18 listopada 2019 roku

Not only ISCHEMIA – report from AHA Scientific Sessions,  
Philadelphia, 16–18 November, 2019

Tomasz Rechciński , Jarosław D. Kasprzak 

I Klinika i Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Od 16 do 18 listopada 2019 roku w Filadelfii (Stany Zjednoczone) odbyły się *Scientific Sessions*, organizowane przez *American Heart Association* już od 94 lat. Tegoroczne międzynarodowe spotkanie blisko 15 tys. uczestników zainteresowanych postępem wiedzy o patomechanizmach, diagnozowaniu oraz terapii chorób serca i naczyń krwionośnych jak zawsze było okazją do podsumowania przełomowych wyników badań klinicznych. W 2019 roku były to szczególnie ważne programy badawcze, które z pewnością odcisną swe piętno na kardiologicznej praktyce klinicznej w najbliższych latach.

Środowisko kardiologów (nie tylko interwencyjnych) niecierpliwie oczekiwało ogłoszenia wyników dużego, sponsorowanego przez *National Institute of Health* badania **ISCHEMIA** (*International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches*), które dotyczyło poszukiwania właściwej strategii dla pacjentów ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca oraz udowodnionym podczas testów nieinwazyjnych indukowanym niedokrwieniem miokardium. Nasilenie niedokrwienia było umiarkowane lub duże, co zdefiniowano jedną z czterech metod. Kryteria włączające to: co najmniej 10-procentowy indukowany wysiłkiem ubytek perfuzji w badaniu izotopowym, nie mniej niż 12-procentowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) lub nowe, obserwowane w czasie obciążenia, zaburzenia kurczliwości w co najmniej 3 z 16 segmentów miokardium ocenianych echokardiograficznie albo w MRI; czwartą alternatywną metodą oceny niedokrwienia była elektrokardiograficzna próba wysiłkowa. Do spełnienia kryteriów włączenia do badania ISCHEMIA wymagano, aby podczas elektrokardiograficznej próby wysiłkowej

obniżenia odcinka ST wystąpiły przy obciążeniu mniejszym niż 7 równoważników metabolicznych (MET, *metabolic equivalents*) lub przed uzyskaniem szczytowej częstotliwości pracy serca poniżej 75% tętna maksymalnego i miały głębokość co najmniej 1,5 mm w dwóch sąsiednich odprowadzeniach lub co najmniej 2 mm w dowolnym odprowadzeniu z wyjątkiem odprowadzeń z nadstrefy przebytego zawału serca. Należy dodać, że obecność spoczynkowych obniżen odcinka ST wynoszących 1 mm lub więcej albo obecność bloku lewej odnogi pęczka Hisa, albo cechy przerostu mięśnia lewej komory z zaburzeniami repolaryzacji czy rytm prowadzony przez kardiostymulator były kryteriami wykluczającymi z udziału w programie. Celem badania było rozstrzygnięcie kwestii najważniejszego wyboru jednej z dwóch opcji postępowania w tej grupie chorych, tj. optymalnej terapii farmakologicznej albo farmakoterapii poprzedzonej koronarografią i ewentualną rewaskularyzacją zabiegową [1]. Należy podkreślić, że – zważywszy na sprzeczne wyniki mniejszych badań poświęconych tej tematyce – badanie ISCHEMIA zaprojektowano na dużą skalę i ostatecznie włączono do niego 5179 pacjentów, u których przed randomizacją nieznana była anatomia tętnic wieńcowych. U 73% włączonych pacjentów wykonano jednak tomografię tętnic wieńcowych, by wykluczyć istotne zwężenie pnia lewej tętnicy – obecne u 8,7% zbadanych; u 13,5% z tej grupy nie występowały znaczące zwężenia wieńcowe. Trzy czwarte pacjentów zrekrutowano do udziału w tym badaniu na podstawie dodatniego wyniku obrazowego badania obciążeniowego (scyntygrafia, echokardiografia, MRI – w 12% przypadków wg analizy centralnej nasilenie niedokrwienia przeszacowano), a jedną czwartą – na podstawie silnie dodatniej elektrokardiograficznej próby wysiłkowej. Zdefiniowano

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

pięć pierwszorzędowych punktów końcowych: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca i zresuscytowane zatrzymanie krążenia. Wyniki przedstawiła główna badaczka — Judith Hochman z *New York University*. Po 5 latach obserwacji nie stwierdzono w badaniu ISCHEMIA znamienych różnic w liczbie zdarzeń uznanych za pierwszorzędowe punkty końcowe: w grupie zachowawczej ich odsetek wynosił 15%, a w grupie zabiegowej 13,8% ( $p = 0,34$ ). W badaniu wykazano, że u pacjentów z objawowym niedokrwieniem miokardium potwierdzonym w badaniach nieinwazyjnych strategia wykorzystania inwazyjnej koronarografii w wyborze postępowania (u 80% pacjentów wykonano rewaskularyzację, w tym u 3/4 przezskórną) nie zmienia rokowania w czasie obserwacji trwającej średnio 3,3 roku. Wynik ten stanowi zaskoczenie, szczególnie przy niskim odsetku powikłań rewaskularyzacji. Badanie ISCHEMIA wskazuje też nieoczekiwanie, że powszechnie stosowane nieinwazyjne metody stratyfikacji ryzyka i ukierunkowywania postępowania inwazyjnego nie spełniają oczekiwań i trudno wskazać ich miejsce w rozumowaniu rokowniczym. Co istotne, opisane wyniki nie odnoszą się do pacjentów z niewydolnością serca w III/IV klasie według *New York Heart Association* (NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35% oraz nieakceptowalnym nasileniem dławicy, a także ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej czy po niedawno przebyłym ostrym zespole wieńcowym (do 60 dni). Podsumowując badanie ISCHEMIA, Judith Hochman podkreśliła względnie małą śmiertelność pacjentów leczonych w obu grupach tego badania, a ponad wszystko płynący z niego wniosek, że strategia inwazyjna w porównaniu ze strategią zachowawczą nie zapewniała obniżenia ryzyka zdarzeń klinicznych w badanej kohorcie pacjentów — efekt sprowadzał się do silniejszego ograniczenia dławicy u 3 pacjentów na 100 leczonych. Nie zidentyfikowano żadnych kryteriów działających na korzyść którejkolwiek ze strategii, w tym wyodrębnionej w analizie ISCHEMIA-CKD grupie z przewlekłą chorobą nerek.

Kongres dostarczył również interesujących wyników stosowania niekardiologicznych leków w celu obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego — okrzykniętego mianem „outside-the-box approach”, co w polskim tłumaczeniu można ująć jako niekonwencjonalne zastosowanie w kardiologii leków stosowanych we wskazaniach innych niż kardiologiczne.

**DAPA-HF** (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure*) to program, w którym dowiedziono, że badany w nim lek — dapagliflozyna (inhibitor kotransportera 2 sodowo-glukozowego [SGLT2, *sodium-glucose cotransporter 2*]) — przynosi podobne korzyści chorym z niewydolnością serca w postaci obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy [2]; tę drugą obserwację przedstawiono w szczególności w Filadelfii. Badanie, którego wyniki są znane od września 2019 roku, trwało 18 miesięcy i objęło

4744 chorych z niewydolnością serca, w tym 45% chorych na cukrzycę. Randomizacja polegała na przydzieleniu do grupy otrzymującej 10 mg dapagliflozyny lub placebo niezależnie od rozpoznania cukrzycy. Za pierwszorzędowe punkty końcowe przyjęto zgon, hospitalizację z powodu niewydolności serca lub stany nagłe związane z niewydolnością serca. Przyjmowanie dapagliflozyny wiązało się z około 26-procentowym zmniejszeniem częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych nie tylko u chorych na cukrzycę, ale także — co stanowi przełomowe *novum* — także u pacjentów z niewydolnością serca bez cukrzycy. Porównanie efektów działania dapagliflozyny z placebo między grupą chorych na cukrzycę i pacjentów bez cukrzycy wykazało brak znamienych różnic w zakresie korzyści odniesionych ze stosowania tego leku: na przykład iloraz szans wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosił w porównywanych grupach odpowiednio 0,79 i 0,85 przy  $p = 0,7$ , a iloraz szans wystąpienia pogorszenia niewydolności serca 0,77 i 0,67 przy  $p = 0,23$ . Ocena zmiany jakości życia o co najmniej 5 punktów za pomocą *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire — Total Symptom Score* (KCCQ-TSS), zarówno w grupie pacjentów z cukrzycą, jak i bez cukrzycy, wykazała większy odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa jakości życia niż tych, u których doszło do jego pogorszenia —  $p = 0,74$ . Profil bezpieczeństwa badanego leku był korzystny, a objawy niepożądane w postaci hipoglikemii lub kwasicy metabolicznej wystąpiły zaledwie u promila pacjentów. Główny badacz programu DAPA-HF, John McMurray z Wielkiej Brytanii, stwierdził w kongresowej relacji, że „klasa leków, do której należy dapagliflozyna, to coś więcej niż leki na cukrzycę; to leki potencjalnie ratujące życie, które zmniejszają odsetek przyjęć do szpitala z powodu niewydolności serca, poprawiają jakość życia w tej grupie chorych, niezależnie od tego, czy rozpoznano u nich cukrzycę lub podwyższone stężenie hemoglobiny glikowanej”. Co ciekawe, żaden z przedstawionych parametrów nasilenia cukrzycy nie zmieniał korzyści z leczenia inhibitorem SGLT2, a siłą ochrony pacjentów bez cukrzycy co najmniej dorównywała wynikom chorych na cukrzycę.

Podobnym do DAPA-HF w skali liczebności badanej grupy chorych był program **COLCOT** (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*), w którym sprawdzano, w jakim stopniu znany od wielu lat lek przeciwzapalny, stosowany w leczeniu dny moczanowej i w zapaleniu osierdzia — kolchicina — będzie mógł zmniejszyć liczbę niedokrwienych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób, które przeżyły zawał serca [3]. Do badania włączano pacjentów w ciągu 30 dni od przebytego zawału serca i losowo przydzielano do grupy przyjmującej 0,5 mg kolchicyny jeden raz dziennie lub placebo, w obu przypadkach jako dodatek do standardowego leczenia po zawale. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu COLCOT były zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zresuscytowane nagłe zatrzymanie krążenia, ponowny zawał serca, udar mózgu lub przyjęcie do szpitala z powodu niestabilnej dławicy

piersiowej wymagającej rewaskularyzacji. Po obserwacji trwającej średnio 23 miesiące w grupie leczonej kolchicyną stwierdzono obniżenie o 23% ryzyka pierwszego po zawale incydentu naczyniowego i 34-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia zsumowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po niedawno przeżytym zawale serca. U większości pacjentów lek był dobrze tolerowany, choć w grupie przyjmującej kolchicynę zauważono niewielki wzrost liczby zapaleń płuc i brak istotnej statystycznie nadwyżki powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Jean-Claude Tardif z Centrum Badawczego *Montreal Heart Institute*, pełniący rolę głównego badacza tego niesponsorowanego przez firmę farmaceutyczną programu, stwierdził, że kardiologowie zyskują w postaci kolchicyny „podawany doustnie, łatwo dostępny na całym świecie, a do tego niedrogi” farmaceutyk. Kolchicyna, z niedawno zidentyfikowanym mechanizmem działania polegającym na hamowaniu inflamasomów, stała się zatem „cichym bohaterem” kongresu – trudnym do zignorowania w kolejnych wytycznych prewencji wtórnej.

Ważnym wątkiem sesji AHA w Filadelfii były prezentacje wyników terapii innowacyjnymi lekami. Przykładem całkiem nowego podejścia do leczenia hipolipemizującego jest lek o nazwie inkisiran – krótka cząsteczka kwasu rybonukleinowego interferująca z matrycowym RNA, co powoduje blokowanie transkrypcji białka konwertazy proproteinowej subtilizyny/kesiny 9 (PCSK-9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) [4], a jej unikalną cechą jest możliwość podawania co pół roku. Efekty podawania inkisiranu u osób ze stabilnym przebiegiem miażdżycowych chorób serca i naczyń oraz stężeniem cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*) równym lub przekraczającym 70 mg/dl testowano w programie **ORION-10** (*Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol*). Punkt końcowy tego programu to stopień obniżenia cholesterolu frakcji LDL w porównaniu z placebo w 510. dniu leczenia oraz odsetek redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL między 90. a 540. dniem leczenia. Iniekcje z badanym lekiem/placebo podawano 1. dnia, następnie po 90 dniach, a potem w odstępach półrocznych. W badaniu ORION-10 z udziałem 1561 pacjentów poddanych randomizacji 1:1 do leczenia aktywnego lub przyjmowania placebo wykazano obniżenie o 58% stężenia cholesterolu frakcji LDL w 510. dniu badania i 56-procentowe obniżenie tego parametru między 90. a 540. dniem obserwacji. Badanie nie było ukierunkowane na zdarzenia kliniczne, ale ich częstość była nieco niższa w grupie leczonej inkisiranem. Jak powiedział o inkisiranie profesor R. Scott Wright z *Mayo Clinic* nadzorujący to badanie: jest to „skuteczny, trwale działający i silny” lek. Czyżby pojawił się poważny konkurent dla niedawno wprowadzonych inhibitorów PCSK9?

Mniej spektakularny, lecz godny odnotowania był wynik badania **BETonMACE** (*Effect of RVX00222 on Time to Major Adverse Cardiovascular Events in High-Risk T2DM Subjects With CAD*), w którym postanowiono sprawdzić, czy

cząsteczka opracowana w celu blokowania epigenetycznych modulatorów transkrypcji (białka BET [*bromodomain and extra-terminal domain BRD2, BRD3, BRD4*]) związanych z procesem zapalnym, trombogenezą i metabolizmem lipoprotein – apabetalon – będzie zdolna zmniejszyć liczbę zdarzeń naczyniowych u pacjentów leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego i cukrzycy [5]. W ponad 26-miesięcznej obserwacji 2425 pacjentów poddanych tej innowacyjnej terapii nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi (osiągnięte  $p = 0,11$ ) nowego sposobu zapobiegania nowym incydentom naczyniowym, choć częstość tych zdarzeń w grupie przyjmującej apabetalon (9,5%) była mniejsza od oczekiwanej (10,5%). Dobra tolerancja nowego leku oraz mała liczba działań niepożądanych podczas leczenia zachęcają do kontynuacji badań nad „pierwszym lekiem modyfikującym procesy na poziomie epigenetycznym u pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi na tym bardzo selektywnym szlaku – pozostajemy optymistyczni”, jak powiedział profesor Kausik Ray z *Imperial College London* w Wielkiej Brytanii, główny badacz tego programu.

Powracając od „leków przyszłości” do codziennej praktyki klinicznej, warto zauważyć wyniki programu **TWILIGHT-ACS** (*Ticagrelor With Aspirin in High-Risk Patients After Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome*), w którym pacjentów po przezskórnej interwencji wieńcowej z przyczyn innych niż zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevated myocardial infarction*) po zakończeniu 3-miesięcznej podwójnej terapii przeciwplatekowej losowo przydzielano na rok do grupy leczonej tikagrelorem i kwasem acetylosalicylowym albo przyjmującej tikagrelor i placebo [6]. W grupie pacjentów leczonych monoterapią z tikagrelorem w 12-miesięcznej obserwacji – przy porównywalnej częstości zdarzeń naczyniowych – odnotowano zmniejszenie o 53% powikłań krwotocznych typu 2, 3 lub 5 według klasyfikacji przyjętej przez *Bleeding Academic Research Consortium* (poza śmiertelnymi krwotokami oznacza to każde krwawienie wymagające interwencji lekarskiej z wyjątkiem krwawienia w ciągu 48 h po chirurgicznej rewaskularyzacji miokardium, sklasyfikowanego jako typ 4, i krwawienia, w przypadku którego pacjent nie szuka pomocy lekarskiej – typ 1), bez sygnału mniejszej skuteczności przeciwzakrzepowej w porównaniu z terapią podwójną. Profesor Usman Baber z *Mount Sinai Hospital* w Nowym Jorku referujący wyniki tego badania podkreślił, że obecnie część pacjentów jest pozbawiana przeciwplatekowej terapii dwulekowej ze względu na obawy przed groźnym krwawieniem, a wyniki badania TWILIGHT-ACS sugerują, że w tej nowej strategii monoterapią tikagrelorem po ostrym zespole wieńcowym obniża ryzyko krwawienia przy zachowanym efekcie przeciwplatekowym.

*American Heart Association* to organizacja stawiająca sobie za cel nie tylko wpływ na edukację specjalistów w dziedzinie kardiologii, lecz także dostrzegająca znaczenie podnoszenia świadomości społecznej w zakresie możliwości wpływu na czynniki ryzyka chorób serca i naczyń. Stąd

zaprojektowane na szeroką skalę akcje informacyjne, którym w tym roku przyświecał slogan „HEY BIG VAPE, #QUIT LYING”, czyli „przestańcie kłamać o e-papierosach”. Celem tej akcji jest przełamanie stereotypu myślenia o e-papierosach jako nieszkodliwej dla zdrowia formie używki w świetle licznych doniesień o jednoznacznie chorobotwórczej roli e-papierosów, a także zaangażowanie ustawodawców i agencji regulujących dostęp do tego typu artykułów w walce o ograniczenie dostępu do e-papierosów dla młodzieży.

Na zakończenie tego nieco wybiórczego przeglądu wątków ostatniej sesji AHA słowo o polskich akcentach w Filadelfii 2019. Ośrodki z Polski prezentowały 24 doniesienia w formie ustnej lub plakatowej, w sesjach wzięli udział wybrani główni badacze z ISCHEMIA, a w programie *Scientific Sessions* warto odnotować współorganizację przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne połączonej sesji narodowych towarzystw kardiologicznych zatytułowanej „Global roundtable: arrhythmia in unique circumstances”, na której przypadek pacjenta z zespołem Brugada i perspektywy diagnostyki molekularnej w tej jednostce chorobowej zaprezentował dr hab. n. med. Tomasz Rechciński.

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. ISCHEMIA Research Group. Baseline characteristics and risk profiles of participants in the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(3): 273–286, doi: [10.1001/jamacardio.2019.0014](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0014), indexed in Pubmed: [30810700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810700/).
2. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020; 141(2): 90–99, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.119.044138](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.119.044138), indexed in Pubmed: [31736335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736335/).
3. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2497–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1912388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388), indexed in Pubmed: [31733140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733140/).
4. German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs.* 2020; 34(1): 1–9, doi: [10.1007/s40259-019-00399-6](https://doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6), indexed in Pubmed: [31782112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31782112/).
5. Ray KK, Nicholls SJ, Ginsberg HD, et al. Effect of selective BET protein inhibitor apabetalone on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome and diabetes: rationale, design, and baseline characteristics of the BETonMACE trial. *Am Heart J.* 2019; 217: 72–83, doi: [10.1016/j.ahj.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.001), indexed in Pubmed: [31520897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520897/).
6. Mehran R, Cao D, Baber U, et al. Ticagrelor reduces thrombus formation more than clopidogrel, even when co-administered with bivalirudin. *Thromb Haemost.* 2014; 112(5): 1069–1070, doi: [10.1160/TH14-03-0269](https://doi.org/10.1160/TH14-03-0269), indexed in Pubmed: [25104302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104302/).