

# Przerwany kongres — „*America under attack*”

Leszek Bryniarski

Tegoroczny kongres *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* zapowiadał się, jak co roku, bardzo obiecująco. Do Waszyngtonu przyleciałem w poniedziałek 10 września po południu. Ciszę wieczornego spaceru na *Mall* przerywały pojawiające się na tle rozgwieżdżonego nieba samoloty

startujące z krajowego lotniska (być może ostatnie samoloty, które z tego lotniska wystartowały).

Pierwszy dzień kongresu rozpoczął się w słoneczny wrześniowy poranek. W „gazecie kongresowej” podano informację, że w tegorocznym TCT bierze udział ponad 10 000

uczestników z 80 krajów. Około godziny 10.00 zarządzono ewakuację, ale po kilku minutach poproszono o powrót na sale obrad — uznaliśmy, że chwilowe zamieszanie było spowodowane jakąś błąhostką. W południe na sali pojawił się dyrektor kursu, dr Gregg W. Stone, który poinformował

o atakach terrorystów w Stanach Zjednoczonych i podjętej decyzji o kontynuacji kursu. Ustny przekaz nie oddaje grozy sytuacji, dopiero widok rozpadającej się wieży WTC (w internetowym serwisie informacyjnym CNN) uświadomił nam, co wydarzyło się naprawdę. Na popołudniowej sesji zabrakło prowadzącego oraz kilku wykładowców, znacznie przeczuli się szeregi słuchaczy.

Następny dzień rozpoczął się od zebrania pozostałych na kongresie uczestników w głównej sali obrad. Dyrektorzy kursu zakomunikowali, że odwołano wystawy firm i wszystkie satelitarne sympozja firmowe. Martin B. Leon i Gregg W. Stone mówili o swoich osobistych uczuciach po zaistniałej tragedii. Stwierdzili, że misją lekarzy zebranych na kursie jest edukacja dla dobra chorych i zdecydowali o prowadzeniu kursu w okrojonej formie, według doraźnie przygotowanego przez pozostałych w Waszyngtonie wykładowców programu. W godzinach wieczornych, przy sali świecącej pustkami, oficjalnie zamknięto TCT 2001.

W pierwszym dniu kursu uczestniczyłem w sympozjum pt. „*Harmonizing pharmacological and mechanical strategies in unstable angina and acute myocardial infarction*”. Poruszono między innymi zagadnienie tzw. *vulnerable plaque*. Doktor C. I. Stefanadis (twórca metody) omówił identyfikację niestabilnej blaszki za pomocą cewnika z termistorem. Coraz bardziej zaawansowane są metody identyfikacji takiej blaszki za pomocą MRI (*magnetic resonance imaging*), czy optycznej tomografii koherencyjnej. Podkreślono rolę wskaźników zapalnych, a szczególnie białka C reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), przy podziale na grupy ryzyka chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. W leczeniu chorych z podwyższonym stężeniem CRP podkreślono oczywistą rolę kwasu acetylosalicylowego, ale również statyn, które redukują ryzyko związane z podwyższonym stężeniem CRP, najprawdopodobniej poprzez swoje działanie plejotropowe, między innymi przeciwzapalne. Inne metody postępowania obniżające stężenie CRP to: zmniejszenie masy ciała (otyłość powoduje wzrost stężenia IL-6 i CRP), aktywność fizyczna (zmniejsza stężenie

CRP), właściwe leczenie cukrzycy, zaprzestanie palenia tytoniu, ocena ryzyka związanego z hormonalną terapią zastępczą (cukrzyca, palenie tytoniu i estrogeny podwyższają stężenie CRP).

Omówienie leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST jest niemożliwe bez przypomnienia wyników badań FRISC II i TACTICS-TIMI 18. Podkreślano fakt, że użycie przed interwencją (*upstream use*) tirofibanu powoduje, że w ciągu pierwszych 24 godzin u chorych leczonych interwencyjnie ryzyko podwyższonej śmiertelności (*early hazard*) nie występuje, co obserwowano w badaniu FRISC II. Przypomniano, którzy chorzy z grup wysokiego ryzyka wymagają wczesnej interwencji. Są to chorzy: 1) ze zmia-



Washington Convention Center — miejsce obrad — 11.09.2001 r.

nami EKG w czasie bólu i/lub podwyższonymi wskaźnikami enzymatycznymi (CK-MB, troponiny, mioglobina); 2) z bólami spoczynkowymi z niestabilnością hemodynamiczną, niewydolnością krążenia bądź frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40%; 3) po wcześniejszej interwencji przeszłokrwotocznej bądź po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych.

U chorych leczonych interwencyjnie poprawia się jakość życia. W czasie 12 miesięcy obserwacji w badaniu FRISC II jakość życia u chorych leczonych inwazyjnie była istotnie wyższa niż u chorych leczonych zachowawczo. Interesujące są również dane z badania FRISC II dotyczące częstości zgonu i zawału serca w 2-letniej obserwacji w zależności od zaawansowania choroby. W grupie leczonej inwazyjnie, w przeciwieństwie do leczonej zachowawczo, nie stwierdzono różnic

między osobami z chorobą jedno-, dwu-, lub trójnaczyńniową.

Przedstawiono 6-miesięczne wyniki badania TARGET, pierwszego badania porównującego dwa blokerzy IIb/IIIa, obejmującego grupę 4809 chorych ze stabilną chorobą wieńcową lub ACS, u których zaplanowano wykonanie PCI w naczyniu natywnym i/lub graficie z planowanym założeniem stentu. Jak pamiętamy, po 30 dniach podstawowe kryterium oceny badania, określone jako zgon, zawał serca i pilna TVR (*target vessel revascularization*), stwierdzono u 7,6% pacjentów leczonych tirofibanem i 6,0% chorych w grupie abcyksymabu ( $p = 0,038$ ). Po 6 miesiącach nie stwierdzono istotnej różnicy, dodatkowe kryteria badania stwierdzano u 14,4% vs. 13,8% ( $p = 0,509$ ). Przedstawiono również analizę w podgrupach. W grupie chorych z cukrzycą 6-miesięczne złożone kryterium oceny badania (zgon, zawał, TVR) stwierdzono u 15,2% chorych leczonych tirofibanem i 16,9% leczonych abcyksymabem ( $p = 0,61$ ). Prawie identyczną częstość tych zdarzeń stwierdzono u pacjentów leczonych w Stanach Zjednoczonych oraz leczonych wcześniej kłopidogrelem. Stwierdzono natomiast inną odpowiedź na leczenie tirofibanem i abcyksymabem, w zależności od klinicznego stanu chorych. U chorych z ACS złożone kryterium oceny badania stwierdzano u 17,2% chorych w grupie tirofibanu i 14,7% chorych w grupie abcyksymabu ( $p = 0,05$ ), u chorych bez ACS było to 9,6% vs. 12,2% ( $p = 0,08$ ).

W drugim i, jak się wieczorem okazało, ostatnim dniu kursu moje największe zainteresowanie wzbudziła prezentacja wyników badania RAVEL (*R*andomized (*d*ouble blind) *s*tudy with the *s*irolimus-coated *B*X *V*ELOCITY balloon expandable stent in the treatment of patients with *d*e novo native coronary artery lesions), w kilka dni po ich oficjalnym ogłoszeniu na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Sztokholmie i dyskusja na temat stentów pokrywanych substancjami antyproliferacyjnymi. Być może stenty powlekanie zapewnią wykonywanie PCI w sposób idealny, czyli: 1) bezpieczny (bez komplikacji); 2) przewidywalny; 3) możliwy do zastosowania u wszyst-

kich pacjentów; 4) definitywny (bez restenozy). Stenty spełniające te warunki byłyby rewolucją w kardiologii interwencyjnej. Patrick W. Serruys wyróżnił następujące okresy w kardiologii interwencyjnej: 1977–1988 — angioplastyka balonowa; 1988–1993 — angioplastyka z użyciem nowych urządzeń; 1993–2000 — „szaleństwo stentowania”; 2001–? — stenty pokrywane lekami i euforia.

Stent użyty w badaniu RAVEL — BX Velocity — jest pokryty warstwą grubości 5–10 mikronów zawierającą 2 polimery i rapamycynę (sirolimus) w stałych proporcjach. Składa się z dwóch warstw podstawowych, gdzie znajduje się polimer z rapamycyną i wierzchniej — bariery dyfuzyjnej. Rapamycyna uwalnia się w sposób kontrolowany, działa poprzez hamowanie cyklu komórkowego w późnej fazie G1 (przyłącza się do wewnątrzkomórkowego receptora białkowego [FKBP12] i redukuje fosforylację białek). Wykazuje dużą aktywność cytostaticzną głównie w stosunku do namnażających się komórek mięśni gładkich. Do badania RAVEL z użyciem stentu BX Velocity firmy Cordis pokrywanego rapamycyną (sirolimus), gdzie podstawowym kryterium oceny badania była angiografia, po 6 miesiącach włącznie 236 chorych (120 w grupie rapamycyny i 116 w grupie kontrolnej) ze stabilną dławicą piersiową (48% vs. 52%), niestabilną dławicą piersiową (41% vs. 37%) lub niemym niedokrwieniem (11% vs. 11%). Leczone pojedyncze zmiany *de novo*, gdy zwężenie przekraczało 50% światła naczynia (w naczyniach o wymiarach 2,5–3,5 mm), które mogły być pokryte stentem o długości 18 mm. Tiklopidynę lub klopidoogrel podawano przez 2 miesiące. Blokery IIb/IIIa otrzymało odpowiednio 10,1% i 9,5% chorych. Zmiany były głównie typu B1 (38% vs. 35%), B2 (54% i 61%), zmiany typu A stanowiły 8% i 4%, nie było zmian typu C. Średnia długość zmiany wynosiła 9,56 mm vs. 9,61 mm, wymiar referencyjny naczynia — 2,6 mm vs. 2,64 mm, MLD przed zabiegiem — 0,94 mm vs. 0,95 mm, po zabiegu — 2,43 mm vs. 2,41 mm; po 6 miesiącach 2,42 mm vs. 1,64 mm ( $p < 0,0001$ ). Późna utrata światła wynosiła — 0,01 mm vs. 0,8 mm ( $p < 0,0001$ ). Częstość restenozy w gru-

pie rapamycyny wynosiła 0%, w grupie kontrolnej 26% ( $p < 0,0001$ ). W subanalizie u chorych z cukrzycą (których było 19 w grupie rapamycyny i 25 w grupie kontrolnej) późna utrata światła wynosiła 0,08 mm vs. 0,82 mm, a częstość restenozy w grupie kontrolnej — 42%. Analiza IVUS po 6 miesiącach wykazała identyczną objętość stentu wynoszącą 131 mm<sup>3</sup> vs. 132 mm<sup>3</sup>, a objętość neointymy wynosiła 2 mm<sup>3</sup> w grupie rapamycyny vs. 37 mm<sup>3</sup> w grupie kontrolnej ( $p < 0,0001$ ). Analiza MACE była następująca (grupa rapamycyny vs. grupa kontrolna): zgony — 0% vs. 1,7%, zawały z załamkiem Q — 1,7% vs. 0%, zawały bez załamka Q — 0,8% vs. 2,5%, TVR-CABG — 0,8% vs. 0,9% (w grupie rapamycyny spowodowany progresją zwężenia w obrę-



Dzień drugi — sali świecącej pustkami w czasie TCT jeszcze nie widziano

bie ostium LAD i pnia, a nie restenozą), TLR-PCI — 0% vs. 22%. Przeżycie wolne od MACE w grupie rapamycyny wynosiło 96,7% vs. 72,9% w grupie kontrolnej ( $p = 0,0001$ ). Nie stwierdzono ostrej i podostrej zakrzepicy, późnych okluzji, a także efektu brzeźnego. W konkluzji P. Serruys stwierdził, że konieczna jest 5-letnia obserwacja, żeby potwierdzić trwałość efektu obserwowanego po 210 dniach. Długofalowe potwierdzenie wyników doprowadzi do drastycznych zmian w taktyce i metodyce rewaskularyzacji. P. Serruys zakończył prezentację wyników, stwierdzając, że szary kolor wybrany przez sponsora badania jako tło prezentowanych slajdów wynika z faktu, że jest to klepsydra po śmierci restenozy.

Pomimo entuzjazmu należy pamiętać o pytaniach, na które jeszcze nie ma odpowiedzi. Może to być nieprawidłowa reakcja ściany naczynia,

co może prowadzić do późnej zakrzepicy lub późnej restenozy. Konieczna jest długotrwała obserwacja w dużej grupie chorych, aby upewnić się, że nowa terapia nie prowadzi do poważnych klinicznych działań ubocznych. Trzeba pamiętać, że do prezentowanych badań wybrano zmiany najprostsze. Czy możliwe będzie leczenie wszystkich zmian (ostialnych, bifurkacji, restenozy w stencie, zdegenerowanych pomostów żylnych, małych naczyń, zmian rozsianych, zwężenia pnia, okluzji) za pomocą jednego urządzenia (*a multi-lesion single device approach*), pokaże czas. Stenty pokrywane prawdopodobnie będzie można użyć poza naczyniami wieńcowymi, szczególnie w zwężeniach tętnicy udowej powierzchownej, gdzie częstość restenozy przy użyciu obecnych metod jest bardzo wysoka.

Wyniki badań, które obejmą ponad 2000 chorych ze stentem Cypher™ (oficjalna nazwa stentu firmy Cordis pokrywanego rapamycyną) powinny być znane do końca 2002 roku (u 50% chorych będzie przeprowadzona kontrola IVUS). Badania te (niektóre już zakończone), to: FIM (45 chorych), RAVEL (236 chorych), SIRIUS US (1100 chorych), SIRIUS EUROPE (350 chorych), restenozą w stencie (40 chorych), zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (100 chorych), bifurkacje (50 chorych), choroba wielonaczyniowa — ARTS II (600 chorych).

Badania z użyciem innych leków to: SCORE z użyciem taxane na stencie Quantum, TAXUS 1 — ze stentem NIR pokrytym małą dawką taxolu (60 chorych), ASPECT — ze stentem V-flex firmy Cook pokrytym taxolem (180 chorych), ACTION i PharmaLink Trial z użyciem stentu firmy Guidant pokrytego aktynomycyną D, stent PC-coated Biodivisio i AVE Medtronic uwalniający czynnik hamujący aktywność c-myc w procesie transkrypcji.

W sprawozdaniu z ubiegłorocznego TCT napisałem o „indiańskim lecie” w Waszyngtonie — w tym roku lato było zbyt gorące.

I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum UJ, Kraków