

Kilka niespodzianek, czyli co nowego w kardiologii inwazyjnej

Tadeusz Przewłocki

Tegoroczny Kongres *American College of Cardiology* odbył się w Orlando na Florydzie w dniach 18–21 marca, gromadząc 33 500 uczestników. Wyrazem uznania dla osiągnięć amerykańskiej kardiologii była wizyta prezydenta Geорга W. Busha, który wystąpił na specjalnej sesji, cieszącej się dużą frekwencją przede wszystkim amerykańskich uczestników.

Problematykę kardiologii interwencyjnej prezentowano głównie w ramach bloku tematycznego AC-CIS 2001 (*American College of Cardiology Interventional Symposium*), ale również w blokach *Special Topics*, *Myocardial Ischemia and Infarction*, a także w *Pediatric Cardiology* i nawet w *Valvular Heart Disease*. Specyfiką tego kongresu jest rozbudowana część dydaktyczno-szkoleniowa. Stąd oprócz klasycznych oryginalnych doniesień naukowych prezentowanych w formie ustnej lub plakatowej, ponad połowę programu stanowią sympozja oraz sesje typu: *spotlight*, *meet the experts*, *mini-courses*, *special sessions*, *core curricula*, a dla najbardziej wytrwałych, którym niepotrzebna przerwa, także *brown bag lunchtime panels*. Tematyka inwazyjna była prezentowana z reguły na kilku salach równocześnie, stąd nieco stresująca konieczność dokonywania nieustannych wyborów, no i biegania po rozległych terenach *Orange Convention Center* przewidzianym podobno do obsługi zjazdów liczących nawet 90 000 uczestników. Nowością tegorocznego ACC były bardzo

liczne, stanowiące około 20% programu sesje poświęcone roli oraz możliwości zastosowania komputerów i Internetu w kardiologii. Omawiano na nich nie tylko sposoby użycia sieci komputerowej w diagnostyce i optymalizacji terapii, ale także w obrazowaniu, przesyłaniu danych organizacji, prowadzeniu i ocenie wyników badań naukowych. Wiele z nich odbywało się w formie lekcji i ćwiczeń, z ograniczoną liczbą miejsc i uczestników, z których każdy musiał dysponować własnym notebookiem. Wyrazem rosnącego znaczenia komputerów w kardiologii jest wspólne przedsięwzięcie *American College of Cardiology* i *American Heart Association*, które przewiduje utworzenie *Knowledge Delivery Enterprise* (KDE). Byłby to rodzaj przewodnika internetowego i zarazem encyklopedii w zakresie kardiologii. Za pomocą komputera, palm-topa lub telefonu komórkowego można by „poradzić się” w razie wątpliwości lub zweryfikować podjętą decyzję w aspekcie jej zgodności ze stanem wiedzy i obowiązującymi standardami. Uruchomienie tego programu planowane jest na początku przyszłego roku.

Relację chcę zacząć od wizjonerskiego wykładu Patricka Serruysa pt. „What my crystal ball views as the frontiers in coronary revascularization over the next decade”. Przewiduje on powstanie w najbliższej przyszłości wyspecjalizowanych *Myocardial Infarction Centers* (MIC), zajmujących się leczeniem

zawałów serca, a w szczególności wstrząsu kardiogenego w systemie 24-godzinnej ciągłej pracy. Słuchałem tego z dużym zainteresowaniem, jako że w Krakowie od półtora roku tak właśnie leczymy zawały serca, a jeśli program będący w trakcie negocjacji z Kasą Chorych wejdzie w życie, to Zakład Kardiologii Inwazyjnej Instytutu Kardiologii w Krakowie stanie się ośrodkiem leczącym większość chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi z województwa małopolskiego, a być może i z sąsiednich. Wracając do wykładu — duże wrażenie robią wyniki prac nad identyfikacją niestabilnych blaszek miażdżycowych. W chwili obecnej trwają prace nad rozwojem 3 metod: znaną już metodą identyfikacji za pomocą MRI, polegającą na pomiarze temperatury metodą termistorową (w najnowszej zademonstrowanej wersji tego sposobu obrazowania gorąca blaszka ma kolor czerwony, a zimna — zielony), oraz najnowszą metodą echografii pulsacyjnej, czyli elastografią. Urządzenie przypominające wyglądem i sposobem działania IVUS prezentuje blaszkę miażdżycową „miękką”, czyli niebezpieczną, w kolorze zielonym, a twardą w kolorze czerwonym. Kolejnym punktem wykładu były postępy w nieinwazyjnym obrazowaniu tętnic wieńcowych za pomocą wielorządowej spiralnej tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Prace zwłaszcza nad tą ostatnią metodą Patrick Serruys ocenił jako zaawansowane i wyraził przekonanie, że

w najbliższych latach nie tylko koronarografia będzie wykonywana nieinwazyjnie, ale również zabiegi rewaskularyzacji przezskórnej będą wykonywane za pomocą MRI, bez promieni rentgena. Jako ciekawostkę zademonstrował sterowany interfejsem poprzez joystick prowadnik do angioplastyki, którego obsługa przypomina grę komputerową. Być może jest to tylko gadżet, ale stało się to podstawą do refleksji, czy kardiologia inwazyjna nie zacznie zmierzać w kierunku „robotyzacji”, jak to obserwujemy w kardiologii. Ciekawym kierunkiem badań, choć o trudnej do przewidzenia perspektywie, jest *cellular cardiomyoplasty*, metoda polegająca na wstrzyknięciu mioblastów pobranych z mięśni uda do mięśnia sercowego w nadziei, że po przekształceniu się w miocyty poprawią upośledzoną kurczliwość mięśnia sercowego w skrajnych przypadkach choroby wieńcowej. Obecnie najbardziej obiecującym kierunkiem rozwoju kardiologii inwazyjnej są stenty pokryte substancjami antyproliferacyjnymi. W czasie obrad kilkakrotnie przytaczano wyniki wstępnych badań nad stentami pokrytymi rapamycyną (sirolimus). Substancja ta w naczyniach hamuje wybiórczo podziały komórek mięśni gładkich w fazie G1, dzięki czemu cechuje się niską cytotoxycznością, ponadto nie hamuje endotelizacji stentu, zmniejsza natomiast odczyn zapalny w miejscu implantacji. Wstępne badania przeprowadzono w San Paulo (dawka szybko uwalniana) i Rotterdamie (dawka wolno uwalniana) u 15 chorych w każdym ośrodku. W angiografii wykonanej po 6 lub 12 miesiącach u żadnego z pacjentów nie stwierdzono restenozy. Nie obserwowano także późnej zakrzepicy stentu ani „efektu brzęznego”. U jednego chorego po 14 miesiącach wystąpił zawał serca wywołany blaszką miażdżycową zlokalizowaną proksymalnie do implantowanego stentu. Pozostaje pytanie, czy efekt zahamowania proliferacji neointymy jest trwały, czy jedynie przesunięty w czasie na późniejsze miesiące. Jest ono o tyle uzasadnione, że po-

limer będący nośnikiem rapamycyny, a mający działanie pobudzające rozrost błony wewnętrznej, pozostaje w miejscu implantacji stentu. Firma Cordis planuje w najbliższym czasie 2 randomizowane badania kliniczne z użyciem stentu Bx Velocity pokrytego rapamycyną. Do badania RAVEL planuje się włączenie 220 chorych ze zmianami *de novo* o długości nieprzekraczającej 18 mm, zlokalizowanymi w naczyniach o wymiarach 2,5–3,5 mm. W badaniu SIRIUS zaplanowano udział 1100 chorych ze zmianami o długości 15–30 mm w naczyniach o średnicy 2,5–3,5 mm. Aktualnie trwają przygotowania do badań z inną substancją antyproliferacyjną — paklitaksem (Taxol). Organizuje je firma Cook (stent V-flex) oraz Boston (stent Nir-flex). Firmy Cordis i Boston Sci. zapowiedziały włączenie polskich pracowni hemodynamicznych do tych programów badawczych. Patrick Serruys zapowiedział z kolei zorganizowanie badania ARTS II, po którym spodziewa się, że stenty pokryte rapamycyną przyniosą lepsze wyniki leczenia wielonaczyniowej choroby wieńcowej niż leczenie kardiologiczne.

Odnosnie porównania stentów i kardiologii w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej. Pewnym zaskoczeniem okazało się ogłoszenie wyników 2-letniej obserwacji chorych w badaniu *Stent Or Surgery* (SOS). Śmiertelność w grupie chorych leczonych operacyjnie wyniosła 1,2%, a w grupie leczonych implantacją stentów 4,1% ($p = 0,007$). Liczba zawałów serca w obu grupach w obserwacji odległej nie różniła się znacząco (stenty — 5,4%, CABG — 8,3%), natomiast zgodnie z oczekiwaniami liczba ponownych rewaskularyzacji była wyższa wśród chorych leczonych stentowaniem (20,3% vs. 5,8%, $p < 0,001$). Jest to pierwsze badanie, które wykazało różnice w przeżywalności w całej grupie chorych. W komentarzach podkreślano, że jest to zasługa przede wszystkim wyjątkowo niskiej śmiertelności w ramieniu kardiologicznym badania. W analogicznym badaniu ARTS (przypomnianym zresztą

w czasie obrad) 2-letnia śmiertelność w grupie chorych operowanych wynosiła 3,6%, a leczonych stentowaniem — 2,8%. Analizy, porównania, wyjaśnienia i interpretacje przeczytamy zapewne w najbliższym czasie w publikacjach, jednak z obu badań jednoznacznie wynika, że w porównaniu z angioplastyką balonową stenty o około połowę zmniejszyły konieczność ponownej interwencji wśród chorych leczonych przezskórnie, nie wykazały jednak, ku rozczarowaniu niektórych, w żadnym z analizowanych wskaźników przewagi nad leczeniem kardiologicznym.

Z dużym zainteresowaniem przyjęto 12-miesięczne wyniki badania CADILLAC, w którym oceniano wyniki leczenia zawału serca metodą *primary* PTCA za pomocą angioplastyki balonowej lub implantacji stentu w połączeniu z abcyksymabem lub placebo. Zaskoczeniem było, że obserwowany po 30 dniach obserwacji znamienne korzystny efekt włączenia do terapii inhibitora receptora IIb/IIIa w postaci zmniejszenia liczby istotnych incydentów sercowych zanikł całkowicie w ciągu rocznej obserwacji. Częstość istotnych incydentów sercowych po 12 miesiącach od zabiegu wyniosła w grupie angioplastyki balonowej z placebo 21,2%, a z abcyksymabem — 19,8%, zaś w grupie stentów odpowiednio 13,1 i 12,5%. Różnica była znamienna na korzyść stentów ($p < 0,000001$), a redukcja częstości restenozy po ich zastosowaniu wyniosła 45%. Brak korzystnego odległego efektu zastosowania inhibitora receptora IIb/IIIa jest sprzeczny z danymi uzyskanymi w badaniu ADMIRAL, dotyczącym zawału serca, a także z danymi z kilku badań klinicznych dotyczących zastosowania tych leków w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. Nie potwierdziły się natomiast w tym badaniu obserwacje z ogłoszonego wcześniej badania STENT-PAMI wskazujące, że pomimo zmniejszenia częstości restenozy po implantacji stentu w porównaniu z angioplastyką balonową, śmiertelność roczna jest wyższa w grupie chorych

ze stentem (5,4 vs. 3%, $p = 0,054$). W badaniu CADILLAC roczna śmiertelność w grupie angioplastyki balonowej wynosiła bez ReoPro 5,3%, a z ReoPro 2,9%, natomiast w grupie osób leczonych implantacją stentu z placebo 3,2%, a z ReoPro 5,0% ($p = 0,11$).

Te wyniki, jak i rezultaty badań SOS i ARTS, a także uzyskane w innych badaniach, np. ELITE I i II, BeSMART i ISAR-SMART, budzą pewne refleksje. Rozbieżne wyniki uzyskiwane w podobnie lub wręcz identycznie zaplanowanych badaniach przekonują, że wnioski wyciągane z badań randomizowanych, uważanych dotychczas za najbardziej miarodajne, muszą być oceniane bardzo ostrożnie, z uwzględnieniem możliwego wpływu wielu czynników demograficznych, klinicznych i biologicznych. Obserwuje się renesans znaczenia rejestrów i badań obserwowanych, które według opinii wielu badaczy odzwierciedlają rzeczywisty stan rzeczy, podczas gdy próby randomizowane, do których włącza się jest z reguły kilka do kilkunastu procent pacjentów, są przeprowadzane w warunkach niemal idealnych, nie zawsze pokrywających się z rzeczywistością.

Lepsze poznanie patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych, jak i wyniki wielu randomizowanych badań klinicznych i metaanaliz dotyczących stabilnej dławicy piersiowej powodują, że coraz częściej traktuje się je jako zespoły zupełnie odmienne nie tylko pod względem patogenez, ale również podejścia terapeutycznego. W świetle badań FRISC II i TACTICS intensywne podejście i wczesne leczenie inwazyjne w ostrych zespołach wieńcowych jest powszechnie akceptowane. Ewolucji ulegają natomiast poglądy na leczenie stabilnej dławicy piersiowej (SA, *stable angina*), czego wyrazem była sesja specjalnie poświęcona temu zagadnieniu. Przypomniano na niej zarówno starsze badania, jak ACME (rokowanie w jednonaczyniowej chorobie wieńcowej jest dobre i wyniki leczenia inwazyjnego nie mają przewagi nad farmakoterapią) i CASS (chorzy z SA i prawidłową funkcją

lewej komory charakteryzują się niskim ryzykiem zgonu oraz zawału serca i nie odnoszą pod tym względem korzyści z leczenia chirurgicznego), jak i przytoczono badania najnowsze. Na przykład w programie MASS II wykazano, że u chorych z SA leczonych PCI przeżywalność jest podobna jak u chorych leczonych farmakologicznie, natomiast w obserwacji odległej występuje więcej incydentów sercowych, przede wszystkim ponownej rewaskularyzacji, ale i zawałów serca. Jeśli uwzględnić przy tym możliwość leczenia statynami (AVERT, 4S — zmniejszenie nasilenia dławicy piersiowej i konieczności rewaskularyzacji), inhibitorami ACE (zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej, konieczności rewaskularyzacji, hospitalizacji, rozwoju niewydolności krążenia) czy wreszcie blokerami kanału wapniowego (PREVENT — zmniejszenie liczby rewaskularyzacji) to nie dziwi opinię, że u chorych z SA leczenie zabiegowe powinno być ograniczone do wyselekcjonowanych przypadków. Osobiście nie zgadzam się z tym poglądem i uważam, że takie rozumowanie jest przykładem „pułapki”, w którą można wpaść, jeśli analizuje się wyłącznie takie parametry jak przeżywalność, incydenty sercowe, interwencje na naczyniach wieńcowych, a pomija się wskaźniki, takie jak samopoczucie chorego, jego jakość życia i preferencje. Truizmem jest mówienie, że inne są potrzeby i oczekiwania 45-letniego biznesmena i 72-letniego emeryta, ale dokonywanie uogólnień bez uwzględnienia tych różnic może prowadzić do wniosków odebranych od realnego życia.

Wydarzeniem kongresu było ogłoszenie wyników badania CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*). W badaniu wzięło udział 12 562 chorych z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST. Oprócz standardowego leczenia stosowano w nim klopidogrel lub placebo. W rocznej obserwacji incydenty (zgon, zawał serca, udar mózgu) określone jako podstawowe kryterium badania, wy-

stały u 11,5% chorych z grupy placebo i 9,3% chorych leczonych klopidogrelem ($p = 0,00005$, redukcja o 20%). W największym stopniu zmniejszyła się częstość zawału serca — o 22%, częstość udaru — o 14%. Bardzo istotnym stwierdzeniem było, że znamienna redukcja częstości incydentów sercowych obserwowana była już po 12 godzinach leczenia i dotyczyła zarówno chorych z grupy wysokiego, jak i niskiego ryzyka. Zaobserwowano znamienny 30-procentowy wzrost częstości krwawień wymagających transfuzji, nie stwierdzono natomiast istotnego zwiększenia liczby krwawień zagrażających życiu (1,8 vs. 2,1%, $p = NS$). Badanie to ugruntowało pozycję klopidogrelu, choć szkoda, że zabrakło w nim ramienia z tyklopidyną. Jest ona 6-krotnie tańsza i warto byłoby poznać wartość obu leków w bezpośredniej konfrontacji. Koszt leczenia wzbudził także dyskusje w kularach zjazdu, tym bardziej, iż u chorych z podwyższonym stężeniem troponin, planowanych do zabiegu PCI inhibitory receptora IIb/IIIa, jako leki redukujące ryzyko leki incydentów sercowych o ponad 50%, pozostają lekami z wyboru.

Wielkim zaskoczeniem i rozczarowaniem było ogłoszenie wyników *Beta-Cath System Trial*. Po niekwestionowanych sukcesach kilku badań z zakresu brachyterapii (SCRIPPS, WRIST, GAMMA, START, INHIBIT, PREVENT), które wykazały, że radioterapia zarówno promieniami β jak i γ zmniejsza częstość restenozy o 36–69%, w listopadzie ubiegłego roku *Federal Drug Administration* (FDA) zaprobowowała do sprzedaży i użytku w Stanach Zjednoczonych dwa urządzenia do brachyterapii wewnątrznaczyniowej — Check-Mate firmy Cordis (promieniowanie γ) i Beta-Cath firmy Novoste (promieniowanie β). Badanie przeprowadzone z zastosowaniem tego ostatniego urządzenia dotyczyło oceny wpływu promieniowania β w dawce 16–20 Gy na nawrót zwężenia po angioplastyce balonowej lub implantacji stentu w trybie *provisional*

w grupie ponad 1100 chorych z pojedynczymi zmianami *de novo* lub restenotycznymi w natywnych naczyniach wieńcowych. Wystąpienie restenozy analizowano w segmentach: „ze zmianą”, „uszkodzonym”, „napromienianym” i tzw. „analizowanym”, stanowiącym sumę segmentów „uszkodzonego” i „napromieniowanego” powiększoną o 5 mm długości naczynia od każdego brzegu uszkodzenia. Nie wdając się w szczegóły tej dość złożonej analizy, można powiedzieć, że pewien efekt hamujący promieniowania jonizującego obserwowany w obrębie zmiany miażdżycowej był „z nadstatkiem” niweczony przez „efekt brzeżny” obserwowany przede wszystkim u chorych, którym implantowano stent. W sumie w grupie chorych leczonych angioplastyką balonową i napromienianiem w 8-miesięcznej obserwacji odnotowano nieznamienną tendencję spadkową TLR (35%), TVR (28%) i MACE (30%), podczas gdy wśród pacjentów po implantacji stentu i napromienianiu TLR była wyższa o 59%, TVR o 54%, a MACE o 60% niż u chorych po stentowaniu otrzymujących placebo (w zakresie wszystkich 3 wskaźników $p < 0,001$). Uogólniając, w całej grupie chorych nie stwierdzono znamiennego wpływu promieniowania β na częstość restenozy, TVR i TLR, wykazano natomiast wśród napromienianych chorych znamienny wzrost częstość późnej — powyżej 30 dnia — zakrzepicy w stencie (6,8 vs. 0%, $p < 0,001$). Wyjaśnienie i interpretacja wyników tego badania na tle rezultatów 6 cytowanych powyżej programów będzie zapewne zajmowało w najbliższym czasie uwagę badaczy zainteresowanych tym problemem.

Zwolennikom brachyterapii nie sprawiły natomiast zawodu wyniki badania SVG-WRIST, będącego odmianą badania WRIST dla restenozy w stentach implantowanych do zwężonych pomostów tętnic wieńcowych. Po angioplastyce balonowej zwężonego stentu 60 chorych zosta-



ło losowo przydzielonych do leczenia brachyterapią z użyciem promieniowania γ (Ir-192), a 60 do grupy otrzymującej placebo. Częstość nawrotu zwężenia w grupie leczonej wynosiła w zależności od analizowanego segmentu 15–21%, a w grupie placebo 43–45% ($p = 0,004$ – $0,005$). W 6-miesięcznej obserwacji w grupie napromienianej redukcja TVR wyniosła 64%, a TLR 79% ($p < 0,001$). W świetle wyników dotychczasowych badań wydaje się, iż brachyterapia znajdzie zastosowanie w leczeniu restenozy w stencie, przynajmniej w najbliższych latach, do czasu zakończenia prób ze stentami pokrytymi substancjami antyproliferacyjnymi. Jeśli jednak *eluting stents* spełnią oczekiwania i potwierdzą wyniki wstępnych badań, to biorąc pod uwagę koszt i uciążliwość stosowania brachyterapii, ma ona (w mojej opinii) małe szanse we współzawodnictwie ze stentami. Zainteresowanym problematyką brachyterapii polecam znakomity artykuł Grzego-

rza Kałuży „*Habemus brachyterapiam — i co dalej?*”, zamieszczony w poprzednim numerze „Kardiologii Inwazyjnej”.

Podsumowując, na mnie osobiście największe wrażenie wywarło kilka nieoczekiwanych wyników prób klinicznych, a zwłaszcza rezultaty *Beta-Cath System Trial*, *SOS* oraz roczne podsumowanie badania *CADILLAC*, kongres w Orlando dlatego pozostał w mojej pamięci jako „zjazd niespodzianek”.

Na zakończenie kilka danych, które wydały mi się interesujące. W Stanach Zjednoczonych w 1999 roku stenty implantowano w 83% zabiegów PCI, czyli nieco mniej niż w 1998 roku, kiedy odsetek ten wyniósł 89%. Inhibitory receptora IIb/IIIa zastosowano w 86% przypadków przezskórnych zabiegów wieńcowych.

Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum UJ, Kraków