

Innowacje w kardiologii inwazyjnej, czerwiec 2018

Innovations in invasive cardiology, June 2018

STRESZCZENIE

W letnim wydaniu *Innowacji* prezentujemy stenty bezpolimerowe uwalniające leki antymitotyczne oraz dwuletnie wyniki badania MeRes-1, w którym badano bioresorbowalne rusztowanie wieńcowe MeRes100. W zakresie wad zastawkowych przedstawiamy kolejną przezskórną metodę leczenia istotnej niedomykalności zastawki mitralnej oraz nowy cewnik Le-aflex™ przeznaczony do leczenia stenozy aortalnej. W temacie inwazyjnego leczenia nadciśnienia tętniczego przedstawiamy wyniki badania RADIANCE-HTN SOLO, w którym denerwację tętnic nerkowych przeprowadzono z wykorzystaniem ablacji ultradźwiękowej. Dodatkowo w obszarze elektrofizjologii przedstawiamy małoinwazyjny podskórny kardiowerter-defibrylator.

Słowa kluczowe: bezpolimerowe stenty DES, rusztowanie bioresorbowalne, niedomykalność mitralna, stenoz aortalna, ultradźwiękowa denerwacja tętnic nerkowych, podskórny defibrylator

Kardiol. Inwazyjna 2018; 13 (3): 48–51

ABSTRACT

In a summer issue of *Innovations* we introduce new stent technologies — polymer free drug eluting stents and results of MeRes-1 Study, in which next generation of bioresorbable scaffold — MeRes100 was investigated. In the field of valvular interventions we present a new percutaneous method of treating mitral insufficiency and a novel catheter dedicated for strongly calcified aortic valves. In addition, we present results of RADIANCE-HTN SOLO, in which renal denervation was performed with ultrasound ablation. Additionally, in the field of electrophysiology a novel implantable subcutaneous string defibrillator was described.

Key words: polymer free DES, bioresorbable scaffold, mitral regurgitation, aortic valve stenosis, ultrasound renal ablation, subcutaneous defibrillator

Kardiol. Inwazyjna 2018; 13 (3): 48–51

Innowacje w interwencjach wieńcowych

MeRes100 — przedstawiciel nowej generacji rusztowań bioresorbowalnych [1]

Mimo wycofania z rynku rusztowania bioresorbowalnego Absorb firmy Abbott, badania nad nowymi rozwiązaniami bioresorbowalnymi trwają. Na kongresie EuroPCR zaprezentowano badanie MeRes-1, w którym przedstawiono wyniki 2-letniej obserwacji po implantacji stentu MeRes100. Rusztowanie to należy do grupy stentów bioresorbowalnych uwalniających lek (sirolimus); budowa jest oparta na przęsłach o grubości 100 mikronów. Ponadto, dzięki zastosowaniu trzech markerów na początkowym i końcowym odcinku stentu, możliwa jest jego dobra wizualizacja pod skopią, co ogranicza teoretycznie czas zabiegu i dawkę pochłoniętego promieniowania. Przewidywalny czas degradacji przęseł wynosi 2–3 lata. Do badania włączono 108

Adam Janas, Łukasz Konarski,
Aleksandra Kolarczyk-Haczyk,
Krzysztof Milewski

Centrum Badawczo-Rozwojowe,
American Heart of Poland S.A.

pacjentów ze stabilną postacią choroby wieńcowej, u których zdiagnozowano pojedyncze zmiany *de novo* w maksymalnie dwóch naczyniach. Przez dwa lata obserwowano wystąpienie dwóch przypadków niepożądanego zdarzenia sercowego (MACE, *major cardiac adverse events*) (w obu przypadkach było to niedokrwienie z zakresu naczynia poddanego przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), nie obserwowano natomiast przypadków zakrzepicy w stencie. Dzięki zastosowaniu badań obrazowych, takich jak ultrasonografia wewnątrznacyniowa (IVUS, *intravascular ultrasound*) i optycznej koherentnej tomografii oka (OCT, *ocular coherence tomography*) potwierdzono dobre parametry morfometryczne w zakresie naczyń poddanych angioplastyce. Obiecujące wyniki tego badania dają nadzieję na możliwy powrót tej technologii do praktyki klinicznej.

Bezpolicimerowe stenty DES w leczeniu choroby wieńcowej [2]

Dzięki zastosowaniu nowych technologii modyfikacji powierzchni stentów możliwe jest uwalnianie leków antymitotycznych bez wykorzystania polimerów. W badaniu FREE-FUTURE Study przedstawionym na euroPCR porównano dwa bezpolimerowe stenty uwalniające lek (DES, *drug eluting stent*): BioFreedom — stent zbudowany ze stali medycznej uwalniający biolimus ze zmodyfikowanej powierzchni przęseł oraz Cre8 — stent kobaltowo-chromowy wykorzystujący opatentowaną technologię rezerwuarów zapewniających jednolitą dystrybucję leku amphilius w ścianie leczonej tętnicy. Badaniem objęto 2300 pacjentów zarówno ze stabilną chorobą wieńcową, jak i z ostrymi zespołami wieńcowymi, z których poprzez wykorzystanie Propensity Score wyselekcjonowano 640 par pacjentów. Za punkty końcowe przyjęto niepowodzenie w zakresie zmiany poddanej rewaskularyzacji (TLR, *target lesion revascularization*) (4,0% vs 4,2%), śmiertelność sercowo-naczyniową (2,0% vs 2,1%), zawał z zakresu tętnicy poddanej rewaskularyzacji (TV-MI) (0,8% vs 0,3%) oraz rewaskularyzacje w zakresie zmiany poddanej angioplastyce (TLR) (1,5% vs 2,2%). Stenty te zarówno w zakresie efektywności oraz bezpieczeństwa wypadły porównywalnie do powszechnie dostępnych na rynku stentów DES.

Innowacje w interwencjach zastawkowych

Kolejna przezskórna technologia „brzeg-do-brzegu” w naprawie niedomykalności zastawki mitralnej [3, 4]

System Edwards PASCAL (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) składa się z dużej zatyczki mającej zmniejszać otwór niedomykalności oraz z dwóch

długich niezależnych łopatek, ułatwiających uchwycenie płatków zastawki i mających przybliżyć je do siebie. Praz i wsp. opublikowali wyniki wieloośrodkowego, eksperymentalnego badania, w którym systemu PASCAL użyto w celu leczenia objawowej ciężkiej (3+ i 4+) czynnościowej, degeneracyjnej lub mieszanej niedomykalności mitralnej, niekwalifikującej się do leczenia operacyjnego. Bezpieczeństwo i skuteczność procedury oceniano prospektywnie podczas implantacji urządzenia, wypisu i 30 dni po wszczęciu urządzenia. W badaniu brało udział 23 pacjentów, w tym 22 w klasie NYHA III lub IV. Sukces techniczny osiągnięto u znaczącej części pacjentów (22 pacjentów; 96%), zmniejszając niedomykalność do $\leq 2+$. Potwierdzono go w obserwacji 30-dniowej u 18 pacjentów (78%) wraz z obniżeniem NYHA do $\leq II$ w 95% przypadków. Trzech pacjentów (13%) zmarło. Przezskórna naprawa zastawki mitralnej za pomocą systemu Edwards PASCAL wydaje się bezpieczna. Według autorów system PASCAL eliminuje niedoskonałości systemu MitraClip, upraszczając nawigację w lewym przedsionku i redukując niedomykalność mitralnej przy większym rozmiarze implantu, szerokich łopatkach i opcjonalnym samodzielnym chwytaniu płatków w trudnych warunkach anatomicznych, szczególnie w przypadku krótkich płatków tylnych, w przypadku płątka cepowatego lub wypadania większego niż 10 mm.

Koniec ery balonowej walwuloplastyki wad zastawkowych? [5]

Na tegorocznym kongresie euroPCR przedstawiono systemem Leaflex™ produkowany przez firmę Pi-Cardia. Leaflex™ Performer to cewnik wykorzystywany do przezskórnego modyfikowania kalcyfikacji w obrębie zastawek poprzez wykonanie drobnych nacięć w określonych lokalizacjach zastawki, co potencjalnie przywraca ruchomości płatków oraz poprawia parametry hemodynamiczne zastawki. W trakcie zabiegu nie dochodzi do obstrukcji zastawki, przez co nie jest wymagana szybka stymulacja komory jak w przypadku angioplastyki balonowej (BAV, *balloon aortic valvuloplasty*). Z zastosowaniem tej metody uzyskano spadek średniego gradientu przez zastawkę oraz istotne zwiększenie pola powierzchni zastawki. Dzięki nowemu podejściu do interwencyjnego leczenia wady zastawki aortalnej badacze liczą na mniejszy odsetek występowania nawrotów stenozy często obserwowanych po BAV. Potencjalnymi wskazaniami do zastosowania tej metody są zarówno zabiegi u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, zabiegi pomostowe przed wymianą zastawki, jak i hamowanie progresji wady zastawkowej na wczesnym etapie. Pierwsze zabiegi z wykorzystaniem wyżej opisanej metody zostały przeprowadzone przez profesorów Bartusia oraz Kapelaka w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II.

Innowacje w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Denerwacja tętnic nerkowych przy użyciu ablacji ultradźwiękowej — wyniki badania RADIANCE-HTN SOLO [6, 7]

Ogłoszono wyniki międzynarodowego, pojedynczo zaślepionego badania RADIANCE-HTN SOLO, sprawdzającego bezpieczeństwo denerwacji tętnic nerkowych przy użyciu ablacji ultradźwiękami oraz jej efekty u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Do badania włączono pacjentów z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym w wieku 18–75 lat, których wartości ciśnienia w pomiarach ambulatoryjnych (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) mieściły się w granicach $\geq 135/85$ oraz $< 170/105$ mm Hg po 4-tygodniowym odstawieniu leków hipotensyjnych (pacjenci uprzednio leczeni maksymalnie dwoma lekami przeciwnadciśnieniowymi) oraz mieli odpowiednią anatomię tętnic nerkowych. Pacjenci zostali zrandomizowani (1:1) do grupy denerwacji lub procedury pozorowanej obejmującej tylko angiografię nerkową. Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności była zmiana skurczowego ciśnienia krwi w ciągu dnia, po dwóch miesiącach. Pacjenci mieli pozostać bez leków hipotensyjnych przez czas obserwacji, chyba że przekroczone określone kryteria ciśnienia krwi. Analizowanymi zdarzeniami niepożądanymi były śmierć, niewydolność nerek, zator z uszkodzeniem narządu, poważne powikłania naczyniowe wymagające interwencji lub przyjęcie do szpitala z powodu kryzy ciśnieniowej w ciągu 30 dni oraz nowe zwężenie tętnic nerkowych w ciągu 6 miesięcy. Przeanalizowano dane 803 pacjentów, z czego randomizacji poddano 146 osób: 74 do grupy badanej i 72 do grupy kontrolnej. Denerwację przeprowadzono przy użyciu systemu Paradise (ReCor Medical, Palo Alto, CA, USA). System ten składa się z cewnika umieszczanego w tętnicy nerkowej, który przy użyciu odpowiedniej energii, przerywa łączność z nerwami nerkowymi, oraz balonu z zimną wodą. Ściana tętnicy chroniona jest przed urazem, dzięki krążącej w balonie wodzie, schładzającej endotelium. W obu głównych tętnicach nerkowych wykonywane są po 2–3 ablacje trwające 7 sekund. Podczas badania średni czas procedury ablacji wynosił mniej niż minutę. Denerwacja przy użyciu ultradźwięków wykazała pozytywny profil bezpieczeństwa. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. W wynikach analizy zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi w ciągu dnia było większe w grupie denerwacji ($-8,5$ mm Hg, SD 9,3) niż w przypadku pozorowanej procedury ($-2,2$ mm Hg, SD 10,0); różnica pomiędzy grupami: $-6,3$ mm Hg, 95% CI: 9,4 do $-3,1$ ($p = 0,0001$). 66% pacjentów poddanych denerwacji uzyskało redukcję ciśnienia skurczowego o 5 mm Hg lub więcej w dziennych pomiarach ABPM,

w porównaniu do 33% pacjentów w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Jest to znaczące badanie, zwłaszcza dla pacjentów preferujących niezażywanie leków.

Innowacje w elektrofizjologii

Małoinwazyjny podskórny ICD — ISSD (NewPace) [8, 9]

ISSD (*implantable subcutaneous string defibrillator*) jest innowacyjnym, przypominającym strunę, pierwszym ładowanym wszczepialnym kardiowerterem defibrylatorem serca (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) (1 raz/rok), z bezpieczną komunikacją bluetooth dla łatwego monitorowania (aplikacja w smartfonie) i bez ryzyka interakcji z innymi implantowanymi urządzeniami. Urządzenie składa się z cewki mostkowej (10 cm \times 5 mm), cewki bocznej (10 cm \times 3 mm) oraz „aktywnego segmentu” (4 cm \times 15 mm). Nie ma puszkki, zostało zaprojektowane tak, aby można było je umieścić bez kieszonki chirurgicznej oraz bez umieszczania elektrod w sercu (wystarczy tylko trzy małe nacięcia, aby umieścić strunę wzdłuż mostka i żeber), przez co jest mniej inwazyjne dla pacjenta, zapewnia optymalną implantację w czasie do 20 minut bez użycia fluoroskopii i umożliwia wypis tego samego dnia. Zwiększa również komfort pacjenta i zapewnia estetyczny wygląd. Według badań klinicznych czujniki multimodalne zapewniają szybkie wykrycie migotania komór. W defibrylacji cewka boczna i aktywny segment stanowią jeden biegun, a cewka mostkowa drugi. Do wstępnego badania włączono 22 pacjentów w wieku $69,5 \pm 8,9$ lat, 82% stanowili mężczyźni, BMI (*body mass index*; wskaźnik masy ciała) $26,9 \pm 3,5$ kg/m², LVEF (*left ventricular ejection fraction*, frakcja wyrzutowa lewej komory) $28,9 \pm 8,2\%$; 18% pacjentów miało kardiomiopatię nieniedokrwienną, 14% pacjentów było po uprzedniej operacji serca, w 91% przypadków ICD zostało wszczepione w związku z profilaktyką pierwotną. W celu indukcji migotania komór i defibrylacji zastosowano szybką stymulację komór. Próby defibrylacji rozpoczęły się od 50 J. Jeżeli 50 J było skuteczne, po okresie spoczynku powtarzano indukcję migotania komór, po której nastąpił wystrzał 70 J i 30 J (później ewentualnie 20 J w zależności od wcześniejszej skuteczności). Punktem końcowym była wartość czasu defibrylacji (DFT, *defibrillation threshold*). Wstępne wyniki wskazują średnią wartość DFT $26 J \pm 11 J$. U siedmiorga pacjentów wystarczyła energia 20 J, u czworga potrzebne było 30 J, u siedmiorga 50 J. pacjentów zostało wyłączonych z analizy wyników w związku z przemieszczeniem przewodów. Autorzy uważają, że przy wystrzale 58 J statystycznie defibrylacja będzie możliwa w $> 99,87\%$ przypadków. Wszyscy pacjenci zostali wypisani bez komplikacji. W kolejnym badaniu oceniającym czułość wzięto udział 203 pacjentów w 259 sesjach. Czułość osiągnęła poziom 100%,

specyficzność 97,6%. Nieprawidłowe wystrzały zdarzyły się w 1,18% przypadków. Urządzenie ISSD ma wystarczać na minimum 10 lat.

Piśmiennictwo

1. <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2018/New-data-on-BRS>.
2. <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2018/Clinical-outcomes-with-new-DES>.
3. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, et al. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet*. 2017; 390(10096): 773–780, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31600-8, indexed in Pubmed: 28831993.
4. Grasso C, Popolo Rubbio A. The PASCAL transcatheter mitral valve repair system for the treatment of mitral regurgitation: another piece to the puzzle of edge-to-edge technique. *J Thorac Dis*. 2017; 9(12): 4856–4859, doi: 10.21037/jtd.2017.10.156, indexed in Pubmed: 29312676.
5. <https://www.prnewswire.com/news-releases/pi-cardia-initiates-first-in-human-study-with-novel-non-implant-based-treatment-of-aortic-stenosis-682780381.html>.
6. The Radiance HTN-SOLO results - A sound choice for Renal Denervation. <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Educational-interviews?page=2>.
7. <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2018/RADIANCE-HTN-SOLO-primary-outcomes-of-renal-denervation-using-the-ReCor-Paradise-Endovascular-Ultrasound-System-in-a-randomised-sham-controlled-off-medication-study-in-hypertension>.
8. [https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271\(17\)30589-1/pdf](https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(17)30589-1/pdf).
9. <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2018/Innovations-from-the-ICI-2017-meeting?auth=true>.

Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Grzegorz Konarski
Centrum Badawczo-Rozwojowe American Heart of Poland S.A., Polska
ul. Czajek 41, 40–534 Katowice
e-mail: konarskilukasz10@gmail.com