

Innowacje w kardiologii inwazyjnej, luty 2019 roku

Innovations in invasive cardiology, February 2019

STRESZCZENIE

W aktualnym wydaniu Innowacji zaprezentowano wstępne wyniki badania BIOSOLVE-IV oceniającego bezpieczeństwo rusztowania Magmaris w codziennej praktyce klinicznej. Opisano przedkliniczne wyniki oceniające bioresorbowalne rusztowanie wydzielające sirolimus oparte na żelazie. Opisano również pierwsze europejskie doświadczenia z systemem KONAR-MF do przeszukornego zamykania ubytków przegrody międzykomorowej. Zwracamy uwagę na innowacje w leczeniu niedomykalności zastawki trójdzielnej. W temacie nadciśnienia płucnego przedstawiono dwie nowe metody leczenia pacjentów — stymulację nerwu błędnego oraz denerwację tętnic płucnych. W zakresie elektroterapii przedstawiono dwujamowy bezprzewodowy stymulator serca.

Słowa kluczowe: bioresorbowalne rusztownie wieńcowe, ubytek przegrody międzykomorowej, niedomykalność trójdzielna, nadciśnienie płucne, bezprzewodowy stymulator serca

Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (1), 30–33

ABSTRACT

In the current issue of Innovations, we present the preliminary results of the BIOSOLVE-IV study assessing the safety of Magmaris scaffold in the clinical practice. We describe pre-clinical results of iron bioresorbable sirolimus-eluting scaffold. We also describe the first European experience with the KONAR-MF system for percutaneous closure of ventricular septal defect. We pay attention to innovations in the treatment of tricuspid regurgitation. In the topic of pulmonary hypertension we introduce two novel methods of treatment — vagal nerve stimulation and pulmonary artery denervation. Leadless Dual-Chamber Pacemaker was also presented in the subject of electrotherapy.

Key words: bioresorbable scaffold, ventricular septal defect, tricuspid regurgitation, pulmonary hypertension, wireless pacemaker

Kardiol. Inwazyjna 2019, 14 (1), 30–33

Innowacje wieńcowe

Magnezowe bioresorbowalne rusztowanie wieńcowe — wstępna ocena w BIOSOLVE-IV [1]

Magmaris (Biotronik AG, Szwajcaria) jest bioresorbowalnym magnezowym rusztowaniem naczyniowym przeznaczonym do rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, które zostało przetestowane na 184 pacjentach w badaniach BIOSOLVE- II i III (co opisywano w Innowacjach w sierpniu 2016 roku i wrześniu 2017 roku). Po uzyskaniu certyfikatu-CE w czerwcu 2016 roku rusztowanie wprowadzono do codziennej praktyki klinicznej. BIOSOLVE-IV to rejestr pacjentów z 86 ośrodków, u których wykorzystano Magmaris. W ostatnim czasie opublikowano wstępne 12-miesięczne wyniki pierwszych 400 z 2054 zaplanowanych pacjentów. Większość stanowili pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową (53.3%) lub udokumentowanym

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

Centrum Badawczo-Rozwojowe,
American Heart of Poland SA

cichym niedokrwieniem (18%). Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową oraz zawałem serca bez uniesienia odcinka ST stanowili odpowiednio 13% oraz 15,8%. Średni wiek pacjentów wynosił 62 ± 11 lat. Dwa-dzieścia procent pacjentów chorowało na cukrzycę typu 2, a wcześniejsze interwencje naczyń wieńcowych miało wykonane 23% pacjentów. W badaniu oceniono 425 zmiany, które miały średnicę $3,3 \pm 0,3$ mm i długość $14,5 \pm 4,1$ mm. Predylatację i postdylatację wykonano prawie u wszystkich pacjentów. Magmaris nie został zaimplantowany u 3 pacjentów (0,8%). Pierwotny punkt końcowy — nieskuteczność zaopatrzenia docelowej zmiany (TLF, *target lesion failure*) po 12 miesiącach, wystąpił w 4,3% ($n = 17$) i we wszystkich przypadkach wiązał się z rewaskularyzacją zmian docelowych indukowanych objawami (TLR, *target lesion revascularization*), a u 3 pacjentów — z wystąpieniem zawału serca (0,8%). Nie obserwowano zgonów z powodu sercowego. Pewna zakrzepica w rusztowaniu wystąpiła u jednego pacjenta (0,3%) w 10. dniu po zabiegu, po zaprzestaniu stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Wstępna analiza pierwszych 400 pacjentów potwierdza bezpieczeństwo i skuteczność rusztowania Magmaris w rutynowej praktyce klinicznej.

Żelazne bioresorbowalne rusztowanie wieńcowe — wyniki przedkliniczne [2]

Na początku lutego bieżącego roku pojawiły się wyniki badania, w którym na świniach oceniono bezpieczeństwo wieńcowego bioresorbowalnego rusztowania żelaznego uwalniającego sirolimus (IBS, *iron bioresorbable scaffold*) w porównaniu do stentu kobaltowo-chromowego wydzielającego everolimus (EES) — XIENCE Prime stent. 48 IBS i 48 EES zostało losowo wszczepionych do naczyń wieńcowych świń bez miażdżycy. Funkcjonalność, skuteczność i bezpieczeństwo IBS i EES oceniano za pomocą koronarografii, optycznej koherentnej tomografii, skaningowej mikroskopii elektronowej i oceny histopatologicznej w 7, 14, 28, 90 i 180 dniu po wszczepieniu. Funkcjonalność ultracienkiego IBS (ok. $70 \mu\text{m}$) była porównywalna z EES, z wyjątkiem jego widoczności. Nie było statystycznie istotnej różnicy w polu stenozy naczynia pomiędzy IBS a EES od 28 do 180 dnia. Bioresorbowalne rusztowanie żelazne uwalniające sirolimus zachowało swoją integralność do 90 dni bez korozji, podczas gdy korozję zaobserwowano w kilku rozpórkach w 2 z 10 IBS po 180 dniach. Odsetek endotelializacji IBS był wyższy niż w przypadku stentów XIENCE Prime w ciągu 14 dni po implantacji. Odsetek fibryny był wyższy w grupie IBS po 28 dniach, ale porównywalny z grupą EES po 90 i 180 dniach. W żadnej z grup nie zaobserwowano zakrzepicy w stencie. W obu grupach nie obserwowano anormalnych zmian histopatologicznych w rusztowaniach lub stentach naczyniowych ani w 5 głównych organach

wewnętrznych. Wyniki przedkliniczne sugerują, że nowatorski IBS ma porównywalną operacyjność, skuteczność w połowie okresu i bezpieczeństwo z EES, a jego profil korozji w tętnicach wieńcowych świni jest uzasadniony, co mogłoby wspierać wstępne badanie kliniczne IBS.

Innowacje w leczeniu wad serca

Przezskórne zamykanie ubytków przegrody międzykomorowej za pomocą urządzenia zamykającego KONAR- MF [3]

Zamknięcie przezskórne przegrody międzykomorowej (VSD, *ventricular septal defect*) pozostaje złożoną interwencją. W populacji pacjentów wymagających takiej interwencji, małe, elastyczne i mało profilowane urządzenia mogą oferować dobre wskaźniki zamykania przy niskim współczynniku powikłań. W maju 2018 roku po pierwszym zastosowaniu u człowieka, zamykacz firmy KONAR-MF (Lifetech, Chiny) otrzymał znak CE jako urządzenie służące do zamknięcia VSD. KONAR-MF wykonany jest z siatki nitinolowej składającej się ze 144 drutów, zaprojektowanej jako hybryda pomiędzy pojedynczą, a dwupłytkowymi tarczami z membraną PTFE (lub bez niej). Do jego użycia można wykorzystać koszulki 4–7 Fr oraz cewniki o wewnętrznym świetle 1,15–1,8 cala. Może być przykręcony zarówno z lewej, jak i prawej strony, a zatem jego umieszczenie może się odbywać z lewej lub prawej komory. W grudniu 2018 roku opisano pierwsze europejskie doświadczenia z tym urządzeniem. U pacjentów z klinicznym wskazaniem do zamknięcia okołobłoniastego istotnego hemodynamicznie VSD, użyto urządzenia Konar-MF VSD. Wcześniej wykonano przezprzełykowe badanie echokardiograficzne, EKG oraz holter EKG. Rozmiar ubytku w przegrodzie międzykomorowej mieścił się w zakresie 2,0–6,5 mm. Implantacja urządzenia była udana u czterech pacjentów. Zastosowano następujące urządzenia: 10/8, 9/7, 10/8 i 14/12 mm, ale u 2 pacjentów rozmiar urządzenia uległ zwiększeniu podczas zabiegu. Zabiegi zostały wykonane przez umieszczenie urządzenia z prawej komory. Wszyscy pacjenci mieli wykonany standardowy follow-up. W kontroli zademonstrowano efektywne zamknięcie VSD bez znaczącego resztkowego przecieku oraz bez arytmii. Zamknięcie VSD może być z powodzeniem przeprowadzone u dzieci i młodzieży z urządzeniem KONAR-MF. Ma on korzystny niski profil, ale potrzeba więcej danych na temat możliwych powikłań związanych z urządzeniem w dłuższej obserwacji.

Interwencje zastawkowe

FORMA — nowe ulepszenia w systemie do naprawy zastawki trójdzielnej [4, 5]

System do naprawy zastawki trójdzielnej FORMA (Edwards Lifesciences, Kalifornia) jest urządzeniem

przecewnikowym do leczenia pacjentów z ciężką wtórną postacią niedomykalności trójdzielnej (TR, *tricuspid regurgitation*). System łączy w sobie rozpórkę umieszczaną w otworze niedomykalności i system dostarczający — zakotwiczony na powierzchni wsierdziejowej prawej komory za pomocą 6 nitinolowych zakrzywionych bolców. Rozpórka jest wypełniona pianką balonem polimerowym, okrągłym i cylindrycznym, ma długość 42 mm i średnicę 12, 15 i 18 mm. Gdy jest umieszczona na pierścieniu zastawki trójdzielnej, natywne płatki mają nową powierzchnię do koaptacji, zmniejszając w ten sposób TR. Pomimo zadowalających wyników średnioterminowych, pojawiły się obawy związane z systemem kotwiczącym. Poniżej opisano przypadek z zastosowaniem unowocześnionego systemu: rozpórka 18 mm pokrywająca duże ubytki koaptacji, nowy sterowalny przewodnik, dla bardziej współosiowego wyrównania w przypadku dużych przedsionków, przeprojektowany układ dostarczający z nieprzepuszczalnym dla promieni rentgenowskich wskaźnikiem apozycji, który umożliwia wizualizację kontaktu z tkanką i przewidywalne kotwienie. Mężczyzna lat 75, po pomostowaniu aortalno-wieńcowym oraz po wymianie zastawki aortalnej został przyjęty z dusznością (*New York Heart Association III*) i obrzękami obwodowymi, pomimo leczenia diuretykami. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło maszyną niedomykalność zastawki trójdzielnej z powodu umiarkowanego poszerzenia prawej komory i pierścienia zastawki. Obecne było również łagodne nadciśnienie płucne. Bioproteza zastawki aortalnej funkcjonowała prawidłowo. Ryzyko śmierci w modelu EUROSCORE II wynosiło 7%. Zdecydowano się na użycie ulepszanego systemu FORMA. W znieczuleniu ogólnym, system dostarczania zakończony balonem został umieszczony przez 24 Fr koszulkę. Kotwicę umieszczono na wierzchołku prawej komory z użyciem wskaźnika apozycji widocznego we fluoroskopii. Za pomocą 18-milimetrowej rozpórki zmniejszono niedomykalność do łagodnego stopnia. Pacjent został wypisany po 48 godzinach ze szpitala z zaleceniem kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego, a kliniczna poprawa po 30 dniach pozwoliła na obniżenie dawki diuretyków. Potrzebne są jednak dalsze badania na tym, czy ulepszony system może poprawić wyniki bezpieczeństwa.

Interwencje w leczeniu nadciśnienia płucnego

Stymulacja nerwu błędnego w leczeniu ciężkiego naciśnienia płucnego [6]

Leczenie ciężkiego nadciśnienia pomimo wprowadzenia innowacyjnych terapii lekowych pozostaje istotnym wyzwaniem w dzisiejszych czasach. Zaburzenie równowagi w funkcjonowaniu układu autonomicznego zostało wcześniej udokumentowane

u pacjentów chorujących na tętniczą odmianę nadciśnienia płucnego (PAH, pulmonary arterial hypertension). W badaniu przeprowadzonym na modelu szczurzym oceniano wpływ stymulacji nerwu błędnego na parametry hemodynamiczne, anatomiczne oraz rokowanie zwierząt u których nadciśnienie płuce wywołano poprzez czynnik farmakologiczny oraz ekspozycje na hipoksje. Stymulacje nerwu błędnego (VNS, *vagus nerve stimulator*) wykonano poprzez przymocowanie pary elektrod prawego nerwu błędnego oraz implantacje neurostymulatora. W badaniu echokardiograficznym wykazano zmniejszenie przerostu prawej komory, zmniejszenie wymiarów skurczowych oraz rozkurczowych prawej komory oraz zmniejszenie grubości prawej komory, natomiast w badaniu elektrofizjologicznym obserwowano zmniejszenie średniego ciśnienia oraz oporów w tętnicy płucnej oraz spadek końcowo-rozkurczowego ciśnienia w prawej komorze. W badaniu histopatologicznym stwierdzono mniejszą liczbę makrofagów, komórek proliferacyjnych oraz komórek apoptotycznych, co przełożyło się na zmniejszenie włóknienia. Badacze udowodnili, że przedstawiona powyżej metoda może stanowić potencjalną metodę leczenia pacjentów z ciężkim PAH.

Denerwacja tętnic płucnych w leczeniu naciśnienia płucnego [7]

W badaniu klinicznym PADN-5 u pacjentów z mieszanym przed- i pokapilarnym ciśnieniem, u których średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosiło > 25 mm Hg, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych > 15 mm Hg, a opór w naczyniach płucnych > 3,0 jednostek Wooda, przeprowadzono denerwację tętnic płucnych. Do grupy kontrolnej w badaniu zaliczono pacjentów leczonych sildenafilem, u których wykonano pozorowaną procedurę. Denerwacji dokonywano poprzez specjalny cewnik emitujący prąd o częstotliwości radiowej. Po 6 miesiącach od procedury u pacjentów dokonano pomiarów hemodynamicznych oraz wykonano 6-minutowy test marszowy. U pacjentów, u których wykonano denerwację tętnic płucnych, stwierdzono istotne wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu (średnio o 83 m w grupie badanej v. 15 w grupie leczonej sildenafilem, $p < 0,001$) oraz zmniejszenie oporu w naczyniach płucnych ($4,2 \pm 1,5$ v. $6,1 \pm 2,9$, $p = 0,001$). Dodatkowo u pacjentów, u których wykonano ablacje, rzadziej obserwowano pogorszenie stanu klinicznego w trakcie trwania badania.

Interwencje w elektroterapii

Dwujamowy bezprzewodowy stymulator serca [8]

Bezprzewodowe stymulatory serca stały się obecnie alternatywą dla konwencjonalnie wczepianych roz-

ruszników serca, jednak ich istotną wadą pozostaje stymulacja jednojamowa. W badaniu opublikowanych na łamach *Journal of the American College of Cardiology* przedstawiono nową metodę stymulacji dwujamowej z wykorzystaniem rozrusznika serca, którego elementy komunikują się ze sobą bezprzewodowo. Urządzenie składa się z dwóch galwanicznych stymulatorów implantowanych do prawego przedsionka oraz prawej komory, które komunikują się ze sobą dzięki przepływowi krwi oraz dzięki wykorzystaniu czynności elektrycznej miokardium. Badanie przeprowadzono *in vivo* na modelu zwierzęcym świń, którym implantowano epikardialnie wyższej opisane urządzenia. Następnie dzięki pomiarom impedancji oraz funkcji transferowych krwi serca dokonywano synchronizacji urządzenia, przy wykorzystaniu którego w badaniu uzyskano skuteczną dwujamową stymulację. Istotnym ograniczeniem badania było to, że stymulatory zostały implantowane epikardialnie, a nie wewnątrz jam serca. Badacze podkreślają jednak, że badanie miało udowodnić skuteczność sposobu komunikacji pomiędzy elementami urządzenia. Podkreślają również, że wykorzystanie symulatora złożonego z kilku elementów może być przydatne u pacjentów wymagających stymulacji dwujamowej lub resynchronizacji pracy serca.

Piśmiennictwo:

- Galli S, Verheye S, Włodarczyk A, et al. Safety and performance of the resorbable magnesium sScaffold, Magmaris in a real-world setting - 12-month follow-up of first 600 subjects in biosolve-IV registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019; 12(4): S39, doi: [10.1016/j.jcin.2019.01.140](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.01.140).
- Zheng JF, Qiu H, Tian Y, et al. Preclinical evaluation of a novel sirolimus-eluting iron bioresorbable coronary scaffold in porcine coronary artery at 6 months. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12(3): 245–255, doi: [10.1016/j.jcin.2018.10.020](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.10.020), indexed in Pubmed: 30732729.
- Schubert S, Kelm M, Nodmeyer J, et al. Early experience of percutaneous closure of ventricular septal defects using a new CE-marked VSD occluder in pediatric and adult patients. 51st Annual Meeting German Society for Pediatric Cardiology. 2019, doi: [10.1055/s-0039-1679034](https://doi.org/10.1055/s-0039-1679034).
- Perlman GY, Dvir D. Treatment of tricuspid regurgitation with the FORMA repair system. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5: 140, doi: [10.3389/fcvm.2018.00140](https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00140), indexed in Pubmed: 30374442.
- Asmarats L, Philippon F, Bédard E, et al. FORMA tricuspid repair system: device enhancements and initial experience. *EuroIntervention*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.4244/EIJ-D-18-00956](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00956), indexed in Pubmed: 30585783.
- Yoshida K, Saku K, Kamada K, et al. Electrical vagal nerve stimulation ameliorates pulmonary vascular remodeling and improves survival in rats with severe pulmonary arterial hypertension. *JACC Basic Transl Sci*. 2018; 3(5): 657–671, doi: [10.1016/j.jacbts.2018.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.07.007), indexed in Pubmed: 30456337.
- Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure: the PADN-5 Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12(3): 274–284, doi: [10.1016/j.jcin.2018.09.021](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.09.021), indexed in Pubmed: 30732732.
- Bereuter L, Gysin M, Kueffer T, et al. Leadless dual-chamber pacing. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018; 3(6): 813–823, doi: [10.1016/j.jacbts.2018.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.07.009).

Adres do korespondencji:

Łukasz Konarski
Centrum Badawczo-Rozwojowe
American Heart of Poland SA
e-mail: konarskilukasz10@gmail.com