

# Innowacje w kardiologii inwazyjnej, styczeń 2020

## Innovations in invasive cardiology, January 2020

### STRESZCZENIE

W aktualnych „Innowacjach” przedstawiamy nowości w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego przy użyciu denerwacji tętnic płucnych. Opisujemy także nową wersję urządzenia do zamykania uszka lewego przedsionka u pacjentów z migotaniem przedsionków. Dodatkowo w temacie migotania przedsionków przedstawiamy rozwiązanie do zamykania przecieków po zamknięciu uszka lewego przedsionka z wykorzystaniem koili. W zakresie niewydolności serca prezentujemy wyniki zastosowania wewnątrzwieńcowego allogenicznego komórek z kardiomyocytów u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową. W zakresie interwencji wieńcowych opisujemy wyniki badania, w którym oceniano skuteczność stentów uwalnających ridaforolimus oraz wyniki badania ANGIOLITE, w którym zabiegi PCI wykonywano z wykorzystaniem stentu na bazie polimeru fluoroakrylowego uwalnającego sirolimus.

**Słowa kluczowe:** tętnicze nadciśnienie płucne, przeszskórne zamykanie uszka lewego przedsionka, migotanie przedsionków, niewydolność serca, stenty uwalniające lek

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (1), 12–15

### ABSTRACT

In the current issue of “Innovations”, we present the treatment of pulmonary arterial hypertension using pulmonary artery denervation. We highlight the new version of the device for closing the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Additionally in the topic of atrial fibrillation we introduce trial in which leaks after left atrial appendage closure were treated with coils. We also present the results of intracoronary infusion of allogenic cardiosphere-derived cells in patients with heart failure and reduced ejection fraction. In terms of coronary intervention we present results of trial evaluating efficacy of ridaforolimus eluting stents and results of ANGIOLITE trial in which PCI procedures were performed with durable fluoroacrylate polymer-based sirolimus-eluting stent.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, percutaneous left atrial appendage closure, atrial fibrillation, heart failure, drug eluting stents

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (1), 12–15

### Innowacje w leczeniu nadciśnienia płucnego

#### *Denerwacja tętnic płucnych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [1]*

Dowodzono, że u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym aktywność współczulna jest zwiększona, co pozwala na identyfikację pacjentów z niekorzystnym rokowaniem. Ta informacja jest punktem wyjścia do tego, aby modulacja układu współczulnego stała się potencjalnym celem leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Piętnaście świń płci męskiej użyto do badania zmian indukowanych przez ultrasonograficzne odnerwienie tętnic płucnych — siedem w celu określenia hemodynamiki i skuteczności redukcji nadciśnienia płucnego oraz dziesięć w celu określenia efektów histopatolo-

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

Centrum Badawczo-Rozwojowe,  
American Heart of Poland SA

gicznych po 14, 28 i 95 dniach. Pomiar ciśnienia systemowego i płucnego dokonywano za pomocą cewnika pigtail 5.2 Fr z dostępu z tętnicy udowej oraz 7 Fr cewnika Swana-Ganza z dostępu z prawej żyły szyjnej wewnętrznej. Denerwacji tętnic płucnych dokonywano za pomocą wielokierunkowego cewnika ultrasonograficznego TIVUS. Zwierzęta zostały zrandomizowane do grupy badanej oraz grupy kontrolnej z pozorowaną procedurą. W procedurze użyto anatomicznych markerów — bifurkacja głównego pnia jako proksymalny marker i ostium gałęzi segmentowych jako dystalny. Cewnik TIVUS został umieszczony i aktywowany przy otwartym mechanizmie dystansującym. Ciągłe monitorowanie zapewniało, że sonda nie dotykała naczynia podczas aktywacji. Liczba aktywacji zależała od anatomii i była ograniczona do dziesięciu w jednym naczyniu. Ostre nadciśnienie płucne wywoływano przez wlew agonisty tromboksanu A2. U świń domowych ultrasonograficzne odnerwienie zmniejszyło średnie ciśnienie w tętnicy płucnej indukowane przez tromboksan A2 w porównaniu z pozorowanym. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w ciągu 95 dni. Wynik badania histologicznego zidentyfikował zmiany strukturalne i immunohistologiczne nerwów u zwierząt w grupie badanej, z oszczędzeniem błony wewnętrznej i środkowej oraz zmniejszonym barwieniem hydroksylazy tyrozynowej 95 dni po zabiegu, wskazując na ciągłą zmianę struktury nerwów współczulnych. Terapia ultradźwiękowego odnerwienia tętnicy płucnej jest bezpieczna i skuteczna w warunkach przedklinicznych. Dalsze badania kliniczne są wymagane do ustalenia skuteczności u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

## Innowacje w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków

### *Ultraseal II — kolejne urządzenie do zamykania uszka lewego przedsionka [2]*

Na łamach Eurointervention ukazał się opis pierwszego zastosowania urządzenia Ultraseal II na człowieku. Ultraseal jest urządzeniem do zamykania uszka lewego przedsionka (LAA, *left atrial appendage*). Wczesne doświadczenia były raportowane z dużym odsetkiem sukcesu użycia urządzenia i z niskim odsetkiem komplikacji. Jednak modyfikacje stały się konieczne w celu ułatwienia lokowania urządzenia i zmniejszenia odsetka zakrzepicy. Ultraseal II tak jak poprzednik jest samorozwijającym się urządzeniem złożonym z dwóch części — opuszki (16–32 mm), która zabezpiecza pozycję, ale nie uszczelnia uszka oraz uszczelniającego żagla (22–38 mm). Części są połączone przegubem, który pozwala żaglowi dostosować się do ostium uszka lewego przedsionka. Nowe urządzenie jest jednak krótsze (10–18 mm), w związku z czym minimalna wymagana głębokość

jest mniejsza (12 mm w stosunku do poprzedniej 16 mm). Dalszy środkowy słupek został usunięty w celu uzyskania większej elastyczności. Złącze jest mniej przegubowe, aby poprawić zakotwiczenie opuszki bez możliwości utraty pozycji urządzenia, ale może dostosować się do różnych anatomii uszka lewego przedsionka. Pokrycie żagla zostało zmienione w celu zmniejszenia występowania zakrzepicy. Na zewnątrz żagiel pokryty jest warstwą poliestru, wewnątrz zaś alkoholem poliwinylowym. Podsumowując, nowe urządzenie może być przydatne zwłaszcza w trudnych anatomiach lewego przedsionka dzięki zdolności do przystosowywania do różnych morfologii. Opisano przypadek 74-letniego mężczyzny z migotaniem przedsionków i spontanicznym krwawieniem wewnątrzczaszkowym, którego przyjęto do przeszłokórno zamknięcia uszka lewego przedsionka. W świadomej sedacji, przy użyciu ultrasonografii przezprzełykowej i fluoroskopii zastosowano Ultraseal II 22 mm do zamknięcia LAA. W ultrasonografii przezprzełykowej nie zobrazowano żadnego zakrzepu związanego z urządzeniem ani rezydualnego przecieku.

### *Wykorzystanie koili do zamykania rezydualnego przecieku po zamykaniu uszka lewego przedsionka [3]*

Kolejną innowacją dotyczącą leczenia migotania przedsionków jest wykorzystanie koili do embolizacji celem zamykania rezydualnego przecieku po procedurze zamykania LAA. W badaniu *A prospective randomized trial on Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation* (PROTECT-AF) wykazano że występowanie rezydualnego przecieku dotyczy co trzeciego pacjenta, u którego zamykano LAA za pomocą systemu Watchman. Stanowi to istotny problem kliniczny, z powodu którego u tych pacjentów kontynuowane jest leczenie przeciwkrzepliwe. W badaniu TREASURE u 30 pacjentów po zamknięciu LAA, u których stwierdzono rezydualny przeciek wykonano zabiegi zamykania przecieku z wykorzystaniem koili. U wszystkich pacjentów udało się umiejscowić koile w miejscu przecieku, średnio na jeden zabieg zużyto 3 koile. U dwóch pacjentów obserwowano tamponadę związaną z zabiegiem. W kontrolnej echokardiografii przezprzełykowej (TEE, *transesophageal echocardiogram*) (mediana czasu obserwacji wynosiła 54 dni) u 93,3% pacjentów stwierdzono całkowite zamknięcie przecieku lub jedynie minimalny przeciek. Średnia redukcja przecieku wynosiła 92,7%. U pacjentów nie obserwowano incydentów embolizacji, przemieszczenia koili oraz zakrzepicy związanej z wszczepianym materiałem.

## Innowacje w leczeniu niewydolności serca

### Autologiczne komórki pochodzące z kardiosfery w leczeniu niewydolności serca [4]

Wewnątrzwnętrznicowe podanie autologicznych komórek pochodzących z kardiosfery u pacjentów po zawale jest bezpieczne i poprawia regionalną funkcję mięśniówki serca. W badaniu *The Dilated cardiomyopathy Intervention with Allogeneic Myocardially-regenerative Cells* (DYNAMIC) oceniano bezpieczeństwo i skuteczność wlewu do naczyń wieńcowych allogenicznych komórek pochodzących z kardiosfery (CDC, *cardiosphere-derived cells*) u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Do badania włączono 14 pacjentów z  $EF \leq 35\%$  i NYHA III–IV (*New York Heart Association*) pomimo maksymalnej terapii medycznej w jednoosrodkowym badaniu. Podawano wewnątrznaczyniowo cztery rosnące dawki (w sumie 37,5–75 milionów komórek) za pomocą sekwencyjnej nieokluzyjnej techniki do wszystkich trzech głównych tętnic wieńcowych. Na pierwszorzędowny punkt końcowy składały się przepływy TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) po infuzji, wystąpienie częstoskurczu komorowego/migotania komór, nagła śmierć, poważne niepożądane zdarzenia sercowe lub ostre zapalenie mięśnia sercowego w ciągu 72 godzin. Dwunastu pacjentów było mężczyznami, średnia wyjściowa frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła  $23,0 \pm 4,5\%$ . Nie zaobserwowano żadnych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Dwóch pacjentów zmarło z powodu progresji HFrEF 9 i 12 miesięcy po infuzji. W porównaniu z wartościami wyjściowymi zaobserwowano poprawę frakcji wyrzutowej do 26,8% ( $p = 0,023$ ) i redukcję objętości końcowo-skurczowej lewej komory (139,5 v. 177,8,  $p = 0,03$ ) po 6 miesiącach. Ocena jakości życia (QoL, *quality of life*) i klasa NYHA ( $p = 0,006$ ) poprawiły się po 6 miesiącach. Po 12 miesiącach poprawa EF i QoL pozostała znacząca. Wlew wewnątrznaczyniowy allogenicznych CDC jest bezpieczny i wykonalny. Skuteczność allogenicznych CDC w HFrEF należy przetestować w większych badaniach z randomizacją i grupą kontrolną.

## Innowacje w interwencjach wieńcowych

### Stenty uwalniające ridaforolimus skuteczne i bezpieczne w leczeniu choroby wieńcowej [5]

W łączonej analizie przedstawiono wyniki dwuletniej obserwacji z badań *BioNIR Ridaforolimus-Eluting Coronary Stent System in Coronary Stenosis* (BIONICS) oraz NIREUS, w których zabiegi PCI przeprowadzono z wykorzystaniem stentów uwalniających

ridaforolimus (RES, *ridaforolimus-eluting stent*) względem stentów uwalniających zotarolimus (ZES, *zotarolimus-eluting stent*). Wcześniej, w wyżej opisanych badaniach stwierdzono „non-inferiority” w odniesieniu do niepowodzenia w zakresie zmiany stentowanej w obserwacji rocznej oraz w zakresie późnej utraty światła w obserwacji 6-miesięcznej. W obserwacji dwuletniej obejmującej 2221 pacjentów niepowodzenie w zakresie zmiany stentowanej występowało u 7% pacjentów leczonych RES v. 7,2% w grupie kontrolnej ( $p = 0,94$ ).

Rewaskularyzacja w zakresie leczonej tętnicy występowała u 4,8% pacjentów w grupie badanej v. 4,1% w grupie kontrolnej ( $p = 0,41$ ), natomiast zawał z zakresu tętnicy leczonej obserwowano u 3,1% pacjentów w grupie RES v. 3,8% w grupie kontrolnej ( $p = 0,39$ ). Zakrzepica w stencie występowała u 0,5% pacjentów w grupie RES i u 0,9% w grupie ZES ( $p = 0,39$ ).

### Angiolite SES stent w leczeniu choroby wieńcowej [6]

Na łamach czasopisma *Eurointervention* przedstawiono wyniki badania ANGIOLITE, w którym u pacjentów ze zmianami *de novo* w tętnicach wieńcowych implantowano stent Angiolite SES. Stent ten jest zbudowany na bazie trwałego polimeru fluoroakrylowego uwalniającego sirolimus, który w badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazał korzystny efekt w zakresie odpowiedzi zapalnej oraz gojenia po implantacji stentu. Za grupę kontrolną w cytowanym badaniu posłużyli pacjenci, u których implantowano stenty uwalniające ewerolimus (EES, *everolimus eluting-stent*). Badanie przeprowadzono wśród 223 pacjentów rozlosowanych w stosunku 1:1. W 6-miesięcznej obserwacji późna utrata światła oceniana w badaniu angiograficznym wynosiła 0,04 mm w grupie SES v. 0,08 w grupie EES ( $P$  dla *non-inferiority* = 0,002). W badaniu OCT (*optical coherence tomography*) stwierdzono podobną liczbę niepokrytych przęseł stentów, natomiast grubość neointymy była istotnie zredukowana i wynosiła 72,1  $\mu\text{m}$  w grupie SES w porównaniu z 86,4 w grupie EES ( $p < 0,01$ ). Po 24 miesiącach obserwacji niepowodzenie w zakresie rewaskularyzowanej zmiany występowało u 7,1% pacjentów w grupie SES v. 7,6% pacjentów w grupie kontrolnej ( $p = 0,88$ ). Nie obserwowano różnic w zakresie występowania zakrzepicy pomiędzy obiema grupami.

### Piśmiennictwo:

1. <https://eurointervention.pconline.com/article/pulmonary-artery-denervation-using-catheter-based-ultrasonic-energy>
2. <https://eurointervention.pconline.com/article/first-in-man-percutaneous-closure-of-left-atrial-appendage-using-ultraseal-ii-device>

3. <https://www.tctmd.com/news/embolization-coils-may-be-option-leaks-after-laa-occlusion>
4. <https://eurointervention.pcronline.com/article/allogeneic-cardiosphere-derived-cells-for-the-treatment-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-results-of-the-dilated-cardiomyopathy-intervention-with-allogeneic-myocardially-regenerative-cells-dynamic-trial>
5. <http://interventions.onlinejacc.org/content/13/1/86>
6. [https://eurointervention.pcronline.com/article/first-in-man-randomized-comparison-of-the-angiolite-durable-fluoro-acrylate-polymer-based-sirolim-](https://eurointervention.pcronline.com/article/first-in-man-randomized-comparison-of-the-angiolite-durable-fluoro-acrylate-polymer-based-sirolimus-eluting-stent-versus-durable-fluoropolymer-based-everolimus-eluting-stent-in-patients-with-coronary-artery-disease-the-angiolite-trial)

us-eluting-stent-versus-durable-fluoropolymer-based-everolimus-eluting-stent-in-patients-with-coronary-artery-disease-the-angiolite-trial

---

**Adres do korespondencji:**

Lukasz Konarski

Centrum Badawczo-Rozwojowe

American Heart of Poland SA

e-mail: konarskilukasz10@gmail.com