

Innowacje w kardiologii inwazyjnej, czerwiec 2020

Innovations in Invasive Cardiology, June 2020

STRESZCZENIE

W czerwcowym wydaniu „Innowacji w kardiologii inwazyjnej” przedstawiamy wyniki badania, w którym do leczenia choroby wieńcowej wykorzystano przeciwciała monoklonalne, oraz badanie, w którym oceniano wpływ roxadustatu na zjawisko uszkodzenia niedokrwienno/reperfuzyjnego. W zakresie interwencji wieńcowych przybliżamy również badanie oceniające wpływ dysfunkcji genu *CYP2C19* na skuteczność leczenia przeciwplateletowego. W innowacjach dotyczących leczenia niewydolności serca przedstawiamy pierwsze badanie pokazujące zastosowanie dowsierdziowe hydrożelu macierzy zewnątrzkomórkowej u pacjentów po zawale serca, nowe mikroinwazyjne procedury w leczeniu tętników lewej komory serca oraz wyniki zabiegowe implantacji nowatorskiego wewnątrzsercowego czujnika ciśnienia lewego przedsionka u dwóch pacjentów.

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, uszkodzenie niedokrwienno/reperfuzyjne, leki przeciwplatetowe, hydrożel macierzy zewnątrzkomórkowej, tętniak lewej komory serca
Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (2), 94–97

ABSTRACT

In the June issue of innovations we present results of the study in which coronary artery disease was treated with monoclonal antibodies and trial evaluating influence of roxadustat on ischemia/reperfusion injury of myocardium. Moreover, in the field of coronary intervention we introduce influence of loss of *CYP2C19* gen function on antiplatelet drug efficacy. In the innovations in treatment of heart failure, we present the first-in-man study of the extracellular matrix hydrogel used transendocardially in myocardial infarction patients, new microinvasive procedures for treatment of left ventricular aneurysm and the results of implantation of novel intracardiac left atrium pressure sensor in two patients.

Key words: coronary artery disease, ischemia/reperfusion injury, antiplatelet drugs, extracellular matrix hydrogel, left ventricular aneurysm

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (2), 94–97

Innowacje w interwencjach wieńcowych

Przeciwciała monoklonalne w leczeniu miażdżycy tętnic wieńcowych [1]

Fosforylocholina jest prozapalną składową oksydowanych proaterogennych lipidów, które powodują dysfunkcję śródbłonna naczyń, zwiększają liczbę komórek prozapalnych oraz powodują akumulację proaterogennych cząsteczek LDL. We wcześniej przeprowadzonych badaniach wykazano, że niskie miano przeciwciał IgM skierowanych przeciwko fosforylochololinie korelowało z większą liczbą incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniu przedstawionym w „JACC: Basic to Translational Science” wykorzystano monoklonalne przeciwciała IgG1 skierowane przeciwko fosforylochololinie w modelu zwierzęcym myszy. Lek podawano w postaci iniekcji dootrzewnowych, w grupie kontrolnej podawano sól. Po 6 tygodniach terapii oceniano wpływ leku na proces

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

Centrum Badawczo-Rozwojowe,
American Heart of Poland SA

aterogenezy stwierdzając poprawę rezerwy przepływu wieńcowego oraz funkcji naczynio-rozkurczowej śródbłonna w badaniach inwazyjnych. W badaniu histopatologicznym potwierdzono poprawę funkcji śródbłonna naczyń, zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego oraz zmniejszenie wychwytu znacznika ¹⁸F-FDG, potwierdzając zmniejszenie procesu aterogenezy w badanym modelu.

Roxadustat w leczeniu uszkodzenia niedokrwienno/reperfuzyjnego mięśnia sercowego [2]

Hartowanie przez niedokrwienie mięśnia sercowego stanowi mechanizm obronny, który znacznie redukuje uszkodzenie niedokrwienno/reperfuzyjne w trakcie rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Jednym z głównych czynników odpowiedzialnym za proces hartowania przez niedokrwienie jest czynnik indukowany hipoksja 1 α (Hif-1 α), którego degradacja drogą hydroksylacji ulega zahamowaniu podczas hipoksji, prowadząc do wewnątrzkomórkowej akumulacji czynnika. Roxadustat to inhibitor hydroksylazy prolinowej, który poprzez zablokowanie hydroksylacji czynnika Hif-1 α prowadzi do zmniejszenia jego degradacji zwiększającej endogenną produkcję erytropoetyny oraz czerwonych krwinek w wątrobie. Lek był dotychczas stosowany w terapii anemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Na łamach „Circulation” przedstawiono wyniki badania, w którym Roxadustat podawano podskórnie myszom, a następnie wywoływano u nich uszkodzenie niedokrwienno/reperfuzyjne poprzez podwiązanie gałęzi przedniej zstępującej. Po podaniu leku obserwowano znaczny wzrost transkrypcji czynnika Hif-1 α , co skutkowało między innymi przestawieniem metabolizmu komórkowego na beztlenowy, co może chronić mięsień sercowy przed uszkodzeniem reperfuzyjnym. W badaniu histopatologicznym stwierdzono znaczne ograniczenie obszaru martwicy mięśnia sercowego. Według badaczy lek ten podawany w przyszłości przez zabiegami pomostowania aortalno-wieńcowego lub przed przeszczepieniem serca może chronić serce przed uszkodzeniem niedokrwienno/reperfuzyjnym.

Wpływ defektu genetycznego cytochromu CYP2C19 na wybór leku przeciwplatekowego [3]

Podwójna terapia przeciwplatekowa jest standardem leczenia pacjentów podawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI, *percutaneous coronary interventions*). Oporność na leczenie kłopidogrelem związana z metabolizmem przez cytochrom CYP2C19 została wcześniej potwierdzona i udokumentowana w badaniach klinicznych. W tej grupie pacjentów jako drugi lek przeciwplatekowy stosowane powinny być tikagrelor lub prasugrel. Wcześniejsze badania sugerowały, że tikagrelor będący bezpośrednim inhibitorem P2Y₁₂ może być skuteczniejszym le-

kiem przeciwplatekowym niż prasugrel, który podany w formie proleku musi być wyjściowo zmetabolizowany przez CYP2C19 do aktywnej formy. W badaniu opublikowanym w „JACC: Basic to Translational Science” badacze postanowili zbadać efekty leczenia przeciwplatekowego z wykorzystaniem tikagreloru oraz prasugrelu u pacjentów z utratą funkcji CYP2C19. Do badania włączono 781 pacjentów, u których przed wykonaniem koronarografii wykonano badanie genetyczne. U 222 (28.5%) pacjentów stwierdzono utratę co najmniej jednej funkcji genu *CYP2C19*. Ostatecznie zabiegowi PCI poddano 65 pacjentów poddanych randomizacji 1:1 i leczono z wykorzystaniem prasugrelu bądź tikagreloru. Następnie badano farmakokinetykę leków oraz reaktywność płytek w momencie podania leku, po 30 minutach, 2 godzinach, 24 godzinach oraz po 1–4 tygodniach od podania leku. W badaniu tym nie zaobserwowano różnic pomiędzy tikagrelem i prasugrelem w zakresie farmakokinetyki i hamowania funkcji płytek u pacjentów z utratą funkcji CYP2C19.

Innowacje w leczeniu niewydolności serca

Pierwsze badanie hydrożelu macierzy zewnątrzkomórkowej serca u ludzi – pacjentów we wczesnej i późnej fazie po STEMI [4]

Zakończono badanie oceniające bezpieczeństwo i wykonalność przezwsierdziowych iniekcji VentiGel, hydrożelu macierzy pozakomórkowej serca (ECM, extracellular matrix), pochodzącej z pozbawionego komórek świńskiego mięśnia sercowego, u pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją lewej komory (25% \leq frakcja wyrzutowa \leq 45%) po zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*) leczonym przezskórną angioplastyką wieńcową. Pojedyncze dawki VentiGel były dostarczane przez wielokrotne sekwencyjne wstrzyknięcia endomiokardialne (0,3 ml pojedyncze wstrzyknięcie, łącznie do 18 razy lub 5,4 ml) w obszar zawału i strefy granicznej przy użyciu cewnika MyoStar kierowanego za pomocą systemu NOGA (Biologics Delivery Systems, Cordis Corporation). Obszar zawału zdefiniowano jako posiadający potencjał jednonapięciowy < 6,9 mV. Każde wstrzyknięcie wykonywano w ciągu 45 sekund przez igłę 27G. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były kliniczne zdarzenia niepożądane i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę objętości lewej komory, frakcji wyrzutowej i wielkości blizny za pomocą kardiologicznego rezonansu magnetycznego (CMR, *cardiovascular magnetic resonance imaging*), stężenia peptydu natriuretycznego typu B w surowicy (NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*), dystansu w teście 6-minutowego marszu, jakości życia za pomocą kwestionariusza *The Minnesota Living*

With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) i ocenie klasy *New York Heart Association* (NYHA) (wyjściowo oraz po 3 i 6 miesiącach). Zabieg wykonano u 15 pacjentów, u 7 okres od zawału wynosił od 60 dni do roku (grupa wczesna), u 8 pacjentów od roku do 3 lat (grupa późna). Większość pacjentów stanowili mężczyźni ($n = 12$) w klasie NYHA II ($n = 11$). Wiek wahał się od 45 do 69 lat. Nie stwierdzono żadnego zdarzenia niepożądanego, zdecydowanie związanego z iniekcjami. U pierwszego pacjenta wystąpił wstrząs kardiogeny i blok całkowity serca. Jednak pacjent wyjściowo miał blok trójwiązkowy, który później włączono do kryteriów wykluczenia. Dystans w teście 6-minutowego po zabiegu był znacznie większy niż na początku, średnio wydłużył się o 35,6 m w grupie wczesnej ($p = 0,033$) i 44,4 m w grupie późnej ($p = 0,007$). W klasyfikacji NYHA zauważono poprawę już po miesiącu ($p = 0,041$), trend ten utrzymywał się w 3. i 6. miesiącu obserwacji. W MLWHFQ punktacja znacząco spadła po miesiącu ($p = 0,045$), a podobny, ale nieznamienisty spadek obserwowano po 3 i 6 miesiącach. Poprawa długości marszu, klasa NYHA oraz wynik MLWHFQ były zazwyczaj lepsze w grupie późnej niż wczesnej. Nie zaobserwowano istotnych zmian w frakcji wyrzutowej lewej komory, stężeniu NT-proBNP ani w wielkości blizny. Wynik badania potwierdził bezpieczeństwo i wykonalność przeważającego wstrzyknięcia preparatu VentiGel u pacjentów po STEMI z upośledzoną kurczliwością lewej komory. Wyniki badania uzasadniają dalszą ocenę w większych, kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją i dają nadzieję na nowy rodzaj terapii dla pacjentów z niewydolnością serca.

Wczesne wyniki procedury Revivent TC w leczeniu tętniaka lewej komory i niewydolności serca spowodowanej kardiomiopatią niedokrwioną [5]

Tradycyjnie redukcja blizn lewej komory wymaga użycia inwazyjnych technik chirurgicznych. Obecnie badane są procedury bezpośredniej modyfikacji lewej komory w sposób mniej inwazyjny, oparty na urządzeniach Parachute i Revivent-TC, bez potrzeby sternotomii, wentrikulotomii i wprowadzania w krążenie pozaustrojowe. Hybrydowa procedura Revivent-TC polega na nałożeniu na siebie części blizny lewej komory (LV) za pomocą sparowanych mikrokatów (poprzez zatrzask), tak aby zmniejszyć obszar tętniaka. Zewnętrzne kotwice wszczepia się chirurgicznie (minioraktotomia) w bliznowaty obszar nasierdza LV, a wewnętrzne wprowadza się przezskórnym (z dostępu przez żyłę wewnętrzną szyjną do prawego przedsionka i prawej komory) i wkłuwają się w przegrodę międzykomorową, a następnie łączą ze sobą, co powoduje ściągnięcie i wykluczenie tętniakowatego koniuszka lewej komory. Niedawno opublikowano wyniki prospektywnego badania z użyciem procedury Revivent-TC, którą przeprowadzono u 26 pacjentów w okresie od stycznia

2017 do stycznia 2019 roku w ośrodku w Chinach. U wszystkich pacjentów implantowano z sukcesem kotwice. Wraz z krzywą uczenia czas operacji skrócił się z 360 minut dla pierwszego przypadku do 240 minut dla ostatniego przypadku. W 9-miesięcznej obserwacji poważne działania niepożądane wystąpiło u dwóch pacjentów (co odpowiada wskaźnikowi zdarzeń pierwotnych 7,7%). Jeden z pacjentów był trzykrotnie hospitalizowany z powodu nawracającej niewydolności serca, a drugi pacjent zmarł w 56. dniu z powodu niewydolności wielonarządowej. Średnica końcowo-rozkurczowa lewej komory używana w echokardiografii z różnych projekcji została znacznie zmniejszona ($z 63,6 \pm 7,1$ do $55,2 \pm 7,7$ mm, $p < 0,001$). Objętość końcowo-skurczowa lewej komory, jej indeks, objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory i jej wskaźnik zostały istotnie zmniejszone ($p < 0,001$ dla wszystkich). Średnice rozkurczowe tętniaka lewej komory na podstawie CMR również zostały znacznie zmniejszone ($p < 0,001$). W przeprowadzonej serii badań echokardiograficznych i CMR w różnych punktach czasowych frakcja wyrzutowa lewej komory uległa znacznej poprawie (echokardiografia: $35,6 \pm 8,8\%$ v. $45,9 \pm 9,8\%$, $p < 0,001$; CMR: $28,9 \pm 8,3\%$ v. $38,6 \pm 10,5\%$, $p < 0,001$). W teście 6-minutowego marszu dystans był znacznie dłuższy ($368,8 \pm 40,0$ do $461,5 \pm 61,2$ m, $p < 0,001$). Nie stwierdzono zmian stężenia NT-proBNP, ale klasa niewydolności serca według NYHA uległa poprawie po 9 miesiącach z $2,7 \pm 0,6$ do $1,7 \pm 0,7$ ($p < 0,001$). Procedura Revivent-TC może zapewnić znaczące korzyści pod względem poprawy objętości lewej komory, frakcji wyrzutowej, testu 6-minutowego marszu i klasy NYHA. Jako że było to jednośrodkowe obserwacyjne badanie w małej grupie pacjentów, długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo należy potwierdzić na podstawie większych badań prospektywnych o dłuższym okresie obserwacji.

Nowatorski czujnik ciśnienia lewego przedsionka V-LAP w niewydolności serca [6]

Monitorowanie ciśnienia i dostosowanie terapii do szybkich zmian warunków obciążenia lewej komory jest podstawą leczenia ostrej niewydolności serca u hospitalizowanych pacjentów. Podejście to zostało również przełożone na warunki domowe, o czym świadczą wyniki badania systemu monitorowania ciśnienia płucnego (CardioMEMS, Medtronic) w kontekście zmniejszenia liczby przyjęć do szpitala i redukcji śmiertelności. Stworzono nowe urządzenie o nazwie V-LAP mające na celu dokładne rejestrowanie ciśnienia w lewym przedsionku. Implant składa się z mikroelektromechanicznego czujnika ciśnienia, umieszczonego po lewej stronie przedsionka oraz obwodu elektronicznego i anteny umieszczonej w poprzek przegrody międzyprzedsionkowej (długość anteny 17 mm). Składniki te są utrzymywane

na miejscu przez dwa splecione półdyski z nitinolu. System kotwiczący jest zaciskany i ładowany za pomocą dedykowanego systemu dostarczania (osłona 12F). Procedura implantacji wymaga nakłucia żyły udowej, nakłucia przegrody międzyprzedsionkowej w miejscu dołu owalnego pod kontrolą echokardiografii przezprzetykowej lub wewnątrzsercowej i równoczesnego pomiaru ciśnienia zaklinowania płucnego i ciśnienia w lewym przedsionku. Wszczepiony czujnik może kontaktować się w sposób dwukierunkowy z jednostką zewnętrzną, która zasila implant i zbiera dane za pomocą komunikacji radiowej. Jest to możliwe zarówno w pozycji leżącej, pionowej, jak i podczas ćwiczeń. Implant został zaprojektowany tak, aby był sprawny przez minimum 10 lat. Implanty wszczepiono dwóm pacjentom w wieku 72 i 52 lat (we Frankfurcie w 2018 roku i we Florencji w 2019 roku) z kardiomiopatią rozstrzeniową (odpowiednio z frakcją wyrzutową 32% i 35%). Obaj pacjenci pozostawali w klasie NYHA III pomimo optymalnego leczenia, w tym diuretykami pętlowymi. W pełnej heparynizacji i znieczuleniu dokonano implantacji, która trwała odpowiednio 7 i 14 minut, przy czym sygnały o wysokiej dokładności przesyłane do jednostki zewnętrznej wykazały dobre nałożenie średniego ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej i ciśnienia w lewym przedsionku. Obaj pacjenci zostali wypisani do domu następnego dnia. W czasie obserwacji trwającej do 12 miesięcy nie zarejestrowano zdarzeń niepożądanych związanych z urządzeniem.

Piśmiennictwo:

1. Ståhle M, Silvola JMU, Hellberg S, et al. Therapeutic antibody against phosphorylcholine preserves coronary

function and attenuates vascular F-FDG Uptake in Atherosclerotic Mice. *JACC Basic Transl Sci.* 2020; 5(4): 360–373, doi: [10.1016/j.jacbts.2020.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.01.008), indexed in Pubmed: [32368695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368695/).

2. Deguchi H, Ikeda M, Ide T, et al. Roxadustat markedly reduces myocardial ischemia reperfusion injury in mice. *Circ J.* 2020; 84(6): 1028–1033, doi: [10.1253/circj.CJ-19-1039](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1039), indexed in Pubmed: [32213720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213720/).
3. Franchi F, Rollini F, Rivas J, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with CYP2C19 loss-of-function genotypes: results of a randomized pharmacodynamic study in a feasibility investigation of rapid genetic testing. *JACC Basic Transl Sci.* 2020; 5(5): 419–428, doi: [10.1016/j.jacbts.2020.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.009), indexed in Pubmed: [32478205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32478205/).
4. Traverse JH, Henry TD, Dib N, et al. First-in-man study of a cardiac extracellular matrix hydrogel in early and late myocardial infarction patients. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4(6): 659–669, doi: [10.1016/j.jacbts.2019.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.07.012), indexed in Pubmed: [31709316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709316/).
5. Wang Y, Xiao G, Zhang G, et al. Early results of the revivent tc procedure for treatment of left ventricular aneurysm and heart failure due to ischemic cardiomyopathy. *EuroIntervention.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.4244/EIJ-D-19-00225](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00225), indexed in Pubmed: [31985453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985453/).
6. Di Mario C, Sievert K, Meucci F, et al. A novel implantable left atrial pressure sensor in two heart failure patients. *eurointervention.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.4244/EIJ-D-19-00873](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00873), indexed in Pubmed: [32011282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011282/).

Adres do korespondencji:

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