

XII Sympozjum *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* Waszyngton, 17–22 października 2000 roku

Z Waszyngtonu w XXI wiek

Maciej Lesiak

W październiku br. w Waszyngtonie, już po raz dwunasty, odbyły się warsztaty kardiologii interwencyjnej. Choć dla Stanów Zjednoczonych to miasto było pewnie wyłącznie ośrodkiem gorących debat kampanii prezydenckiej, to dla świata kardiologicznego Waszyngton wyraźnie starał się być drogowskazem w nowe stulecie. To niezwykle spotkanie zgromadziło około 10 tys. kardiologów z całego świata. Obrady toczyły się w ogromnym centrum kongresowym (*Washington Convention Center*), gdzie uczestnicy mogli brać udział w licznych sympozjach, sesjach plenarnych, rozmaitych kursach, wysłuchać wykładów (wygłaszanych przez doskonałych mówców), referatów, poznać wyniki niepublikowanych jeszcze badań (*Late Breaking Trials*), no i oczywiście zobaczyć mnóstwo przekazów *live* zarówno z interwencji sercowych (PCI), jak i obwodowych. Wytrwali uczestnicy nie nudzili się od godziny 7.00 rano do 22.00 wieczorem. Przejdźmy zatem do konkretów.

Jak to zwykle bywa, na tak dużych kongresach prezentowane są wyniki wielu nowych randomizowanych badań, a także dokonuje się podsumowań znanych prac z różnych ośrodków. Takiej właśnie analizie poddano wyniki leczenia ostrego zawału serca (AMI) metodą inwazyjną w porównaniu z leczeniem trombolitycznym. Po kilku godzinach (!) prezentacji nikt nie miał już wątpliwości, że leczeniem z wyboru powinno być leczenie interwencyjne (jeśli tylko jest możliwe). Po zestawie-

niu wyników największych randomizowanych badań (dziesiątki tysięcy chorych) wykazano wyraźną przewagę pierwotnej angioplastyki nad fibrynolizą. Korzyści stwierdzono dla chorych wszystkich grup, niezależnie od płci, wieku, chorób towarzyszących, rozległości i lokalizacji zawału oraz stopnia ryzyka. Co ważniejsze, wyniki leczenia interwencyjnego nie są aż



foto. Archiwum

tak zależne od upływu czasu jak w przypadku terapii zachowawczej. Podczas gdy każda godzina opóźnienia fibrynolizy łączy się z istotnym wzrostem śmiertelności, to wyniki interwencji wykonanej w 2. czy 5. godzinie różnią się nieistotnie. Według wyników badania GUSTO I wdrożenie fibrynolizy w 0–2, 2–4, 4–6 i 6–12

godzinie łączyło się z rosnącą śmiertelnością: 5,3%, 5,9%, 8,5%, 9%. Tendencja ta nie jest widoczna w wypadku zastosowania w tych przedziałach czasowych angioplastyki pierwotnej (odpowiednio PAMI-2: 2,3%, 3,7%, 3,7%, 3,2%, stent-PAMI: 4,1%, 3,3%, 3,5%, 3,0%). Wpływa stąd wniosek, że opłaca się transportować chorych do ośrodków, w których jest możliwość leczenia zabiegowego, nawet kosztem np. godzinnego opóźnienia w rozpoczęciu terapii. Potwierdziły to zresztą wyniki licznych badań, jak Zwolle Trial, Prague Study, Air PAMI i innych. Jak pamiętamy z badania STENT PAMI (stenty vs POBA) stentowanie w AMI łączyło się zarówno z mniejszą częstością powtórnych zawałów serca, rzadszą restenozą (20,6% vs 33,5%) i mniejszą liczbą udarów mózgu, jak i koniecznością kolejnych rewaskularyzacji (TVR). Jednakże po stentowaniu rzadziej uzyskiwano przepływ TIMI III, a śmiertelność po 30, 180 i 360 dniach była nawet większa. Tę niekorzystną tendencję próbowano skorygować, dodając abciksimab w badaniu CADILLAC, którego 6-miesięczne wyniki przedstawił Gregg W. Stone. Chorych z AMI (n = 2665) randomizowano do 4 grup: stent Multi-Link DUET (Guidant Corp.) vs POBA z Reo-Pro lub bez. Okazało się, że tutaj stenty nie pogarszały przepływu, natomiast abciksimab nie miał na to istotnego wpływu. Punkt końcowy — większe powikłania sercowe po 6 miesiącach (MACE), był wyraźnie zredukowany w grupie osób po stentowaniu (10,9% vs 20%), podobnie jak śmiertelność

(2,8% vs 4,3%). I tu znowu abciximab miał tylko nieznacznie korzystny wpływ. Podsumowując, dr Stone stwierdził, że w przypadku braku ewidentnej skrzepliny w angiografii dodanie abciximabu do stentu prawdopodobnie nic nie wniesie. Z kolei wyniki badania ADMIRAL i ISAR-2 wykazały istotną poprawę pierwotnego stentowania w AMI po dodaniu abciximabu (lepszy przepływ, mniejsza strefa zawału, istotnie mniejsza śmiertelność, mniejsza częstość kolejnych zawałów i kolejnych rewaskularyzacji po 6 miesiącach, ale bez wpływu na restenozę).

W świetle ostatnich doniesień (wyniki badania GUSTO IV ACS — prezentowane wcześniej na 22. Kongresie *European Society of Cardiology* w Amsterdamie) wskazania do stosowania blokerów płytkowych IIb/IIIa urosły do rangi głównej kontrowersji waszyngtońskiego spotkania (*to abciximab or not to abciximab*). Metaanaliza 7 dużych badań z zastosowaniem tych leków (także tirofiban i eptifibatide) wykazała niesłychaną korzyść w redukcji zgonów i zawałów 30 dni po interwencji wieńcowej, gdzie $p = 0,000000001!$ W wynikach badania STOPAMI, porównującego pierwotne stentowanie w połączeniu z abciximabem z leczeniem t-PA stwierdzono istotnie lepsze wyniki na korzyść metody inwazyjnej: śmiertelność po 6 miesiącach 4,2% vs 13% ($p = 0,07$), a zgon/powtór-

ny zawał serca/udar mózgu 8,5% vs 23%. W toku znajdują się inne duże badania nad zastosowaniem leków tej grupy w AMI, np. GUSTO IV AMI, SPEED AMI, ENTIRE, ASSENT-3 (abciximab), TIGER-PA, FASTER (tirofiban), INTRO AMI (eptifibatide). Stan obecny wiedzy zmusza jednak lekarzy do rozważnego stosowania blokerów IIb/IIIa i raczej nie podawania ich, jeśli nie planuje się interwencji. Trwają badania porównujące trzy dożylne postacie tych preparatów (COMPARE, MUNICH PKD, ATHENS Trial, TARGET). Wyniki tego ostatniego badania ujrzą światło dzienne 3 tygodnie po sympozjum *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* na kongresie *American Heart Association* w Nowym Orleanie.

Wielkim rozczarowaniem zakończyło się badanie DIRECT, oceniające skuteczność przezskórnej bezpośredniej rewaskularyzacji laserowej (DMR), przedstawione przez głównego organizatora kongresu dr. Martina Leona. To pierwsze na świecie randomizowane badanie, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, objęło łącznie 298 pacjentów, których losowo przydzielano do 3 grup: placebo, gdzie po mapowaniu systemem NOGA (Biosense, Johnson & Johnson) nie dokonywano procedury, grupy, w której wykonywano 10–15 kanałów, oraz grupy z 20–25 kanałami w wybranej strefie. Metoda okazała się bezpieczna,

z niewielkim odsetkiem powikłań w grupie badanej. Po 6 miesiącach porównano grupy pod względem dolegliwości i wyniku testu wysiłkowego (czas całkowity, czas do wystąpienia bólu, obniżenia odcinka ST). Wszystkie parametry poprawiły się we wszystkich trzech grupach, bez istotnych różnic między nimi. Przed badaniem wszyscy chorzy zaliczali się do klasy CCS III lub IV. Po 6 miesiącach tylko 40% z nich znajdowało się w tych klasach, największą zaś korzyść odnotowano w grupie placebo (!), gdzie 42% chorych poprawiło się o dwie klasy lub więcej. Wyniki badania wywołały prawdziwą burzę, bo wszyscy wiemy, jak wielu chorych odczuwa istotną poprawę komfortu życia po takim zabiegu, także wykonanym metodą chirurgiczną (obserwacje 5-letnie przedstawione zostaną w listopadzie na kongresie AHA). Szczególne niezadowolone wykazywali chirurdzy, uważając że nie można porównywać i automatycznie przenosić tych wyników na zupełnie inną metodę rewaskularyzacji chirurgicznej. Dr Leon stanowczo odpowiedział, że „nie porównuje jabłek z pomarańczami tylko jabłka z jabłkami”. Kolejną ciekawą próbą kliniczną było badanie PREDICT, którego wyniki przedstawił przez P. Serruys. Porównano w nim metodę stentowania bezpośredniego (DS) ze stentowaniem tradycyjnym (stent S670, Medtronic). Randomizowano łącznie 400 pacjen-

ACS MULTI-LINK RX DUET™
CORONARY STENT SYSTEM

CLINICALLY PROVEN DESIGN* AND HIGH DELIVERABILITY...
... ACS MULTI-LINK DUET™
YOUR PARTNER FOR SUCCESS

***ACS MULTI-LINK DUET™**
STENT REGISTRY
6-MONTH RESULTS

GUIDANT

tów. W grupie osób po DS sukces bezpośredni uzyskano w 92%, a po predylatacji w 99,5% przypadków, zabiegi trwały nieco krócej i zużyto mniej środków technicznych. Powikłania szpitalne były nieco rzadsze w tej grupie. Ocena 6-miesięczna wykazała jednak brak istotnego wpływu tej metody na restenozę i przebieg kliniczny choroby. Dwoma innymi pracami dotyczącymi stentów były randomizowane badania ADVANCE oraz RAP. W pierwszym oceniono skuteczność stentów NIR (Boston Scientific) w leczeniu długich zmian (20–50 mm). Wyniki badania wykazały podobny odsetek powikłań oraz mniejszą restenozę po 6 miesiącach w stosunku do POBA (27% vs 42%). Nie miało to jednak istotnego wpływu na przebieg kliniczny (MACE, TVR). Co ciekawe, u 32% chorych konieczne było stentowanie ze wskazań doraźnych (*bail-out*). W podsumowaniu stwierdzono, że w angioplastyce długich zwężeń stentowanie wymaga około 1/3 chorych, głównie ze wskazań nagłych. U pozostałych osób stenty nie mają wpływu na rokowanie odległe. Wyniki badania RAP potwierdziły natomiast przydatność stentów (BeStent, Medtronic) w zabiegach na małych naczyniach (wymiar ref. 2,2–2,7 mm). Ocenie poddano 426 pacjentów, używano przy tym mniejszych balonów i niższych ciśnień. Po 6 miesiącach restenoza w grupie stentowanej wynosiła tylko 27% vs 37% dla POBA ($p = 0,04$). Klucznie obie grupy nie różniły się co do powikłań (zgony, zawały), natomiast konieczność kolejnych interwencji (TLR) była istotnie mniejsza w grupie osób poddanych stentowaniu (22,3% vs 12,2%, $p = 0,02$).

Zapowiedzią absolutnego przełomu w kardiologii interwencyjnej należy uznać badania nad niezwykle smart stentami nazywanymi tu *smart stents*. Mam na myśli stenty uwalniające leki (*drug eluting stents*), a konkretnie cytostatyki hamujące proliferację komórek ściany naczyniowej. Pierwszy z nich to stent firmy Quanam, pokryty polimerem uwalniającym cytostatyk QP-2 a taxane. Dotychczas przeprowadzono 9–12 miesięczne obserwacje 26 pacjentów

randomizowanych w Niemczech (prof. Grube) oraz 28 w Argentynie. U żadnego z nich, nie obserwowano wystąpienia jakichkolwiek MACE ani restenozy! W toku są duże badania randomizowane: SCORE (15 ośrodków europejskich, 400 chorych, stent Quanam z lekiem vs stent bez leku) oraz QUATRO (1000 pacjentów, stent Quanam vs jakikolwiek inny). Podobne wyniki zastosowania stentu BX Velocity (Cordis, Johnson & Johnson) wydzielającym rapamycynę (lek uznany przez *Federal Drug Administration* do leczenia chorych po transplantacji nerki) przedstawił P. Serruys. Do chwili obecnej obserwacja 36 pacjentów wykazała kompletny brak restenozy. W toku jest badanie RAVEL (randomizacja 190 chorych). Trwają badania z podobnymi stentami innych firm (Guidant — lek GA123 na polimerze GP246, Cook — stent V-Flex wydzielający taksol). Co ciekawe, w przeciwieństwie do brachyterapii w żadnym przypadku (jak dotąd) nie obserwowano niekorzystnego efektu na krwędziach stentu ani późnej zakrzepicy. Trzeba także dodać, że prowadzone są badania doświadczalne nad stentami uwalniającymi materiał genetyczny (DNA), który przez zmianę kodu genetycznego ma hamować rozrost komórek.

Na kongresie nie pominięto oczywiście problemów farmakoterapii i prewencji. Roli statyn nie sposób już dziś przecenić. O tym, że dla wybranych chorych mogą one stanowić alternatywę w stosunku do leczenia interwencyjnego, wiadomo już od dawna (AVERT). Obecnie więcej się mówi o intensywnej terapii hipolipemizującej w skojarzeniu z leczeniem interwencyjnym. Są dowody, że ma to istotny wpływ na rokowanie odległe (REGRESS, FLARE). W toku są inne badania nad wpływem intensywnej terapii (LDL 60–85 mmol/l) na losy chorych z chorobą wieńcową i możliwość regresji zmian miażdżycowych (TNT, REVERSAL).

Na koniec kilka słów o przekazach na żywo. Zauważalne jest coraz szersze stosowanie dodatkowych urządzeń w trakcie interwen-

cji. Rośnie liczba PCI z dystalną protekcją naczynia (PercuSurge GuardWire, Angioguard), stosowanych głównie do protekcji zabiegów na graftach żylnych oraz tętnicach szyjnych. W badaniu SAFER przezwano randomizację po ocenie 550 zabiegów na graftach żylnych ze względu na istotną przewagę PercuSurge nad konwencjonalną techniką (MACE 8,8% vs 17,3%, $p < 0,001$). Popularne stają się systemy usuwające skrzepliny (np. AngioJet), nadal rośnie liczba aparatów do brachyterapii zarówno gamma, jak i beta. Pokazano kilka futurystycznych zabiegów *live* na zwierzętach. Jeden z nich polegał na zespoleniu tętnicy zstępującej przedniej z sąsiadującą żyłą. Pod kontrolą IVUS wykonywano przetokę między naczyniami, a kanał poszerzano, implantując stent. Następnie specjalnym korkiem zamykano żyłę proksymalnie do miejsca zespolenia, tak aby krew nie cofała się w kierunku zatoki wieńcowej. W ten sposób uzyskiwano odwrócenie kierunku przepływu krwi w żyłę. Może to mieć zastosowanie w przypadku przewlekłej niedrożności lub rozsianych zmian na obwodzie tętnicy. Innym ciekawym zabiegiem było wstrzykiwanie roztworu DNA, w objętości około 100 ml, pod dużym ciśnieniem do odpowiedniej żyły serca. Powodowało to pęknięcie włóknicek i nastrzyknięcie mięśnia tym roztworem. Można już sobie wyobrazić, jak fibroblasty w bliźnie będą przekształcać się w mioocyty i zacząć kurczyć.

W tym krótkim zestawieniu nie sposób opisać wszystkich nowości prezentowanych na kongresie. U progu nowego milenium wyraźnie czujemy szybkość zmian dokonujących się w kardiologii. Tymczasem odchodzą wielcy, którzy dali początek temu przyspieszeniu. Pożegnalny wykład poświęcony życiu i pracy tragicznie zmarłego Rene Favalaro, który 33 lata temu dokonał pierwszej, historycznej operacji pomostowania, wygłosił inny nestor kardiologii światowej — Denton Cooley.

*Pracownia Hemodynamiki,
I Klinika Kardiologii
Akademii Medycznej w Poznaniu*