

# Innowacje w kardiologii inwazyjnej. Styczeń 2017

## Innovations in invasive cardiology. January 2017

### STRESZCZENIE

W noworocznym wydaniu „Innowacji” prezentujemy wyniki badania, w którym do wykonania PCI wykorzystano zdalnie sterowanego robota. W interwencjach wieńcowych przedstawiamy również badanie PreSERVE-AMI oceniające wpływ dowieńcowo podanych komórek macierzystych na funkcję lewej komory u osób, które przebyły zawał serca. Ponadto przytaczamy badanie dotyczące skuteczności zmodyfikowanych stentów metalowych w zapobieganiu restenozy po interwencjach wieńcowych. W dziale poświęconym niewydolności serca prezentujemy nowy rodzaj wspomaganie lewej komory serca, a także wyniki dosercowego podania mikro-RNA u zwierząt poddanych niedokrwieniu. Z kolei w interwencjach zastawkowych anonsujemy pierwszą udaną przeszskórną implantację zastawki trójdzielnej. W innowacjach w nadciśnieniu tętniczym zaprezentowaliśmy skuteczność obecnych metod denerwacji tętnic nerkowych, a także nową cząsteczkę wykorzystaną do leczenia niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego.

**Słowa kluczowe:** zdalne PCI, komórki macierzyste, modyfikacje powierzchni stentu, wspomaganie lewej komory, przeszskórna naprawa zastawki trójdzielnej, denerwacja tętnic nerkowych  
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (1): 39–42

### ABSTRACT

In New Year's „Innovations” we would like to present a study in which PCI was conducted by remote controlled robot. Moreover, in coronary interventions we want to introduce PreSERVE-AMI trial in which stem cells were injected intracoronary in patients with left ventricle dysfunction after AMI. In addition, we present results of bare metal stents with modified surface in preventing restenosis. In heart failure paragraph we describe new ventricle assistance device and impact of intracardiac injection of micro-RNA in animal model of myocardial ischaemia. In valvular innovations first successful percutaneous tricuspid valve implantation is presented. Subsequently in section devoted to hypertension, the comparison of renal denervation techniques and novel molecule used in the treatment of uncontrolled hypertension has been highlighted.

**Key words:** remote PCI, stem cells, surface stent modification, left ventricle assist device, percutaneous tricuspid valve repair, renal denervation

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (1): 39–42

### Innowacje w interwencjach wieńcowych

#### *Zdalne wykonywanie angioplastyki wieńcowej [1]*

W badaniu REMOTE-PCI badano bezpieczeństwo i możliwość zdalnego wykonania angioplastyki wieńcowej u pacjentów z chorobą wieńcową przy użyciu robota (CorPath® 200; Corindus Vascular Robotics, Waltham, MA, Stany Zjednoczone) oraz połączenia audio-wideo. Po wprowadzeniu cewnika prowadzącego do docelowego naczynia, pozostała część zabiegu była wykonywana przez robota sterowanego przez operatora znajdującego się wraz z konsolą w oddalonym pomieszczeniu. Do kontaktu

Adam Janas, Łukasz Konarski,  
Krzysztof Milewski

Centrum Badawczo-Rozwojowe  
American Heart of Poland SA

głosowego oraz wizualnego operatora z pacjentem oraz personelem w osobie pielęgniarki oraz technika, który sterował fluoroskopią oraz stołem, a także dostarczał urządzenia do robota wykorzystano telekomunikację. Do badania włączono 20 osób, u których poddano rewaskularyzacji 22 zmiany w tętnicach wieńcowych. Sukces techniczny, definiowany jako brak konwersji do manualnej angioplastyki wykonanej przez operatora osiągnięto w przypadku 19/22 zmian poddanych PCI. U 19 z 20 pacjentów osiągnięto sukces proceduralny, definiowany jako brak rezydualnej stenozы poniżej 30%, zgonów lub powtórnych rewaskularyzacji do momentu wypisu. Jest to pierwsze badanie dowodzące możliwości przeprowadzenia zabiegów PCI przez operatora znajdującego się poza salą zabiegową, dzięki połączeniu pracy robota oraz telekomunikacji. Potencjalnym wykorzystaniem „telestentowania” jest rozszerzenie obszarów geograficznych, na których będzie można wykonać zabiegi PCI. Dodatkową korzyścią tej metody jest ograniczenie skutków promieniowania na operatora.

#### *Dowieńcowe podanie autologicznych komórek macierzystych — potencjalne korzyści u osób z dysfunkcją lewej komory po zawale serca [2]*

PreSERVE-AMI to randomizowane badanie drugiej fazy, w którym pacjentom po zawale serca z uniesieniem odcinka ST poddanym skutecznej reperfuzji z dysfunkcją lewej komory (definiowaną jako frakcja wyrzutowa  $\leq 48\%$ , oceniana w rezonansie magnetycznym serca; CMR lub badaniu SPECT) podano dowieńcowo autologiczne komórki macierzyste CD34+ (n = 78). Grupę kontrolną stanowili pacjenci, którym podano sam rozpuszczalnik dla komórek CD34+ (n = 83). W obu grupach oceniono kliniczne punkty końcowe oraz zobrazowano mięsień sercowy w CMR lub SPECT. Obszar zawału, funkcja lewej komory lub perfuzja oceniona w badaniu SPECT poprawiły się względem wyjściowych wartości w obu grupach badanych, natomiast nie różniły się w sposób istotny między grupami badanymi. Korzystna tendencja występowała u pacjentów, którzy otrzymali iniekcje z większą ilością komórek macierzystych. Analiza badania wykazuje bezpieczeństwo oraz wskazuje na potencjalnie korzystny efekt wyższych stężeń komórek CD34+ podanych dowieńcowo.

#### *Stenty metalowe o zmodyfikowanej powierzchni — brak redukcji nawrotu zwężenia w stentach [3]*

Quantec Surface Modified Stents to stenty kobaltowo-chromowe o powierzchni zmodyfikowanej poprzez oksydację, które hipotetycznie przyspieszają gojenie naczyń oraz mogą skrócić czas stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej po przezskórnych interwencjach wieńcowych z użyciem stentów uwalniających leki (DES).

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań na modelu zwierzęcym dowiodły efektywnej inhibicji przerostu neointimy, braku opóźnienia pokrycia przeseł stentu oraz ograniczenia procesu zapalnego. W badaniu klinicznym analizie poddanych zostało 31 pacjentów, u których wykonano angioplastykę tętnic wieńcowych z użyciem opisanych wyżej stentów. Po 6 miesiącach przeprowadzono kontrolę obejmującą angiografię ilościową oraz optyczną koherentną tomografię (OCT). Przerost neointimy definiowany jako późna utrata światła naczyń w badaniu angiograficznym oraz grubość neointimy w OCT były porównywalne z poprzednimi generacjami stentów metalowych (MULTI-LINK VISION), które stanowiły grupę odniesienia dla badanej grupy.

#### **Innowacje w leczeniu niewydolności serca**

##### *Nowy rodzaj wspomagania lewej komory serca [4]*

Urządzenia wspomagające pracę komór serca (VAD, *ventricular assist devices*) mają za zadanie odciążać serce w zaawansowanej jego niewydolności. Są stosowane głównie jako pomost do przeszczepienia serca, ale także jako terapia docelowa. Terapia VAD wymaga dostępu do dwóch dużych naczyń pacjenta i obarczona jest znacznym ryzykiem zatorowości. Mimo dostępności III generacji VAD, ciągle występuje problem własności prozakrzepowych materiałów użytych do konstrukcji tych pomp. Wydaje się, że rozwiązaniem może być pompa, która nie kontaktuje się bezpośrednio z prądem krwi. W czasopiśmie „Science Translational Medicine” opublikowano wyniki badania przedklinicznego, w którym po raz pierwszy użyto VAD, który nie ma styczności z krwią, co rozwiązuje wiele problemów. Opiswane urządzenie wykonane jest na kształt miękkiego i elastycznego rękawa, który oplata serce z zewnątrz i synchronicznie ze skurczem komór uciska je, wspomagając tym samym jego pracę. System ten implantowany jest przez torakotomię w sposób chirurgiczny. Zarówno wyniki *in vitro*, jak i *ex vivo* sugerują dużą skuteczność tego urządzenia w generowaniu rzutu serca. Z niecierpliwością oczekujemy na wyniki doświadczenia *in vivo* na modelu zwierzęcym, które potwierdzą niską trombogenność urządzenia.

##### *Dostarczenie mikro-RNA do mięśnia sercowego — poprawienie jego regeneracji i sprawności po zawale [5]*

Do tej pory mikro-RNA dostarczano do wybranego organu przy użyciu wektora wirusowego, jednak ta opcja wprowadza na stałe zmiany w genomie. W tym roku po raz pierwszy udało się na modelu zawału serca u świni wykazać, że podanie hsa-miR-199a-3p i hsa-miR-590-3p w nośniku lipofilnym

wiąże się ze znaczącymi korzyściami. Bezpośrednia iniekcja mieszaniny mikro-RNA do przedniej ściany lewej komory po wywołaniu niedokrwienia mięśnia sercowego redukowała strefę zawału ( $18 \pm 3\%$  oraz  $14 \pm 2,2\%$  w grupach badanych v.  $28 \pm 4,8\%$  w grupie kontrolnej;  $p < 0,05$ ). Nie wykazano także żadnych skutków ubocznych. Co więcej, w obszarze niedokrwionym po podaniu roztworu mikro-RNA wracała sprawność mięśnia sercowego. Badanie to, opublikowane w czasopiśmie „Circulation Research”, dowodzi przede wszystkim bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Następnym krokiem będzie zbadanie skuteczności tego rodzaju interwencji w badaniu klinicznym.

## Interwencje zastawkowe

### *Pierwsza przezcewnikowa implantacja zastawki trójdzielnej firmy NaviGate Cardiac Structures [6]*

GATE *tricuspid* AVS jest zastawką implantowaną przezskórnie przeznaczoną do leczenia ciężkiej niedomykalności trójdzielnej. Zastawka zawieszona na stencie nitinolowym ma w małoinwazyjny sposób zredukować ciężką niedomykalność trójdzielną, nawet w sytuacji gdy średnica pierścienia natywnej zastawki jest znacznie powiększona i brak innych metod terapeutycznych. Pierwszy zabieg przeprowadzono u 64-letniej pacjentki z ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej, nadciśnieniem płucnym oraz niewydolnością prawej komory. Dla tej pacjentki nie było innej opcji terapeutycznej. Średnica pierścienia u pacjentki wynosiła 50 mm. Zabieg zakończył się sukcesem, przeciek na zastawce trójdzielnej został zminimalizowany. U pacjentki w 30-dniowej obserwacji odnotowano znaczną poprawę wydolności. Obecnie w Stanach Zjednoczonych, Chile oraz w Polsce prowadzone jest badanie kliniczne, które ma przynieść odpowiedzi na pytania dotyczące bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia niedomykalności trójdzielnej przy użyciu tej zastawki. Obecnie, na rynku medycznym pojawia się coraz więcej innowacji dotyczących „zapomnianej” zastawki trójdzielnej.

## Interwencje w nadciśnieniu tętniczym

### *Porównanie różnych metod denerwacji tętnic nerkowych [7]*

Jak do tej pory nie ma jasnej odpowiedzi na temat skuteczności inwazyjnego leczenia nadciśnienia tętniczego przy użyciu małoinwazyjnych technik przezcewnikowych. W badaniu opublikowanym w „EuroIntervention” podjęto próbę porównania skuteczności ablacji tętnic nerkowych za pomocą prądu o częstotliwości radiowej (RF) do chemicznej neurolyzy włókien współczulnych z użyciem alkoholu absolutnego przy użyciu cewnika Peregrine. Badanie przeprowadzono na 12 świniach, które podzielono

na 4 grupy — w dwóch podawano 0,3 lub 0,6 ml stężonego alkoholu, w jednej grupie wykonano ablację RF, pozostałe zwierzęta tworzyły grupę kontrolną. Badanie histopatologiczne pokazało, że największą skuteczność uzyskano w grupie zwierząt, której podano 0,6 ml alkoholu absolutnego, kolejną była grupa, w której podano 0,3 alkoholu. Ostatnia była grupa, w której wykonano denerwację metodą RF. W takiej samej kolejności występował spadek stężenia norepinefryny po zabiegu. W żadnym przypadku nie obserwowano uszkodzenia tętnicy nerkowej. Denerwacja przy użyciu alkoholu stężonego wiązała się także z krótszym czasem trwania procedury.

### *Pierwsze kliniczne doświadczenia z nowym lekiem na niekontrolowane nadciśnienie tętnicze [8]*

Do badania włączono 7 ochotników z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym definiowanym według *European Society of Cardiology* (ESC). Pacjentom tym przez cewnik naczyniowy przeznaczony do podawania leku lokalnie podano nowego antagonistę ATP-azy  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  o nazwie NW2013 w dawce 1,2 ml do przydatków tętnic nerkowych. Wszystkie zabiegi obyły się bez powikłań. W wykonanych badaniach holterowskich po 24 godzinach, po miesiącu oraz po 3 miesiącach wartości ciśnienia tętniczego były niższe niż przy włączeniu do badania. U dwóch pacjentów możliwe było zredukowanie dawek leków. Te wyniki dają podstawę, by rozpocząć duże wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne ze ślepą próbą w celu potwierdzenia skuteczności NW2013.

## Piśmiennictwo

1. Madder RD, VanOosterhout SM, Jacoby ME, et al. Percutaneous coronary intervention using a combination of robotics and telecommunications by an operator in a separate physical location from the patient: an early exploration into the feasibility of telestenting (the REMOTE-PCI study). *EuroIntervention*. 2017; 12(13): 1569–1576, doi: [10.4244/EIJ-D-16-00363](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00363), indexed in Pubmed: [28105993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28105993/).
2. Quyyumi AA, Vasquez A, Kereiakes DJ, et al. PRE-SERVE-AMI: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Intracoronary Administration of Autologous CD34+ Cells in Patients With Left Ventricular Dysfunction Post STEMI. *Circ Res*. 2017; 120(2): 324–331, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.115.308165](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308165), indexed in Pubmed: [27821724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821724/).
3. Suwannasom P, Sotomi Y, Corti R, et al. First-In-Man 6-month results of Qvanteq Surface-modified Coronary Stent System in Native Coronary Stenosis. *EuroIntervention*. 2016, doi: [10.4244/EIJ-D-16-00975](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00975), indexed in Pubmed: [27993758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993758/).
4. Roche ET, Horvath MA, Wamala I, et al. Soft robotic sleeve supports heart function. *Sci Transl Med*. 2017; 9(373), doi: [10.1126/scitranslmed.aaf3925](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf3925), indexed in Pubmed: [28100834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28100834/).
5. Lesizza P, Prosdocimo G, Martinelli V, et al. Single-Dose Intracardiac Injection of Pro-Regenerative MicroRNAs Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction.

Circ Res. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.309589](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309589), indexed in Pubmed: [28077443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077443/).

6. <https://www.dicardiology.com/content/first-us-transcatheter-tricuspid-navigate-valve-successfully-implanted>.
7. Bertog S, Fischel TA, Vega F, et al. Randomised, blinded and controlled comparative study of chemical and radiofrequency-based renal denervation in a porcine model. EuroIntervention. 2017; 12(15): e1898–e1906, doi: [10.4244/EIJ-D-16-00206](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00206), indexed in Pubmed: [27890862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27890862/).
8. Kipshidze N, Sievert H, Wholey MH, et al. First Clinical Experience With Targeted RENal Nerve Demodulation (TREND-1) Using a Neurotropic Agent for the Treatment

of Sympathetic Hypertension. J Invasive Cardiol. 2017 [Epub ahead of print], indexed in Pubmed: [28089998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089998/).

---

**Adres do korespondencji:**

Dr hab. n. med. Krzysztof Milewski  
Centre for Cardiovascular Research and Development American Heart  
of Poland SA  
ul. Czajek 41, 40–534 Katowice  
e-mail: [kpmilewski@gmail.com](mailto:kpmilewski@gmail.com)