

# Innowacje w kardiologii inwazyjnej, czerwiec 2017

## Innovations in invasive cardiology. June 2017

### STRESZCZENIE

W kolejnym wydaniu „Innowacji w kardiologii inwazyjnej” przedstawiamy wyniki badania Dessolve III OCT, w którym oceniano nową technologię MiStent stosowaną w leczeniu choroby wieńcowej. Ponadto prezentujemy wyniki badania REGENT-VSEL oceniającego wpływ stosowania komórek macierzystych w leczeniu odpornej dławicy piersiowej oraz opisujemy próbę stworzenia zwierzęcego modelu miażdżycy tętnic wieńcowych. W sekcji dotyczącej niewydolności serca przedstawiamy innowacyjny podskórny kardiowerter–defibrylator. W dziale interwencji obwodowych opisujemy wyniki badania oceniającego wpływ podania steroidów do ściany tętnicy po użyciu atarektomu, a także nowy eksperymentalny model krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych. W zakresie wad zastawkowych opisujemy wykorzystanie przezskórnych zastawek przeznaczonych do leczenia stenozy aortalnej u pacjentów z niedomykalnością aortalną.

**Słowa kluczowe:** stenty uwalniające leki, dławica piersiowa, kardiowerter–defibrylator, miażdżycza obwodowa, niedomykalność aortalna

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (3), 12–15

### ABSTRACT

In this current issue of “Innovations in invasive cardiology”, we present the results of Dessolve III OCT trial, in which a novel MiStent technology dedicated for the treatment of coronary artery disease has been evaluated. We also introduce the REGENT-VSEL trial, in which stem cells were applied in patients with resistant angina and we briefly describe an attempt to create a new animal model of coronary atherosclerosis. In the heart failure section, a new subcutaneous cardioverter–defibrillator is presented. Among peripheral interventions we selected the results of intra-arterial steroids injections after revascularization with the use of atherectomy and a new experimental model of critical limb ischemia. In the field of valvular diseases we present utilization of transcatheter valves dedicated for the treatment of aortic stenosis in the settings of aortic regurgitation.

**Key words:** drug eluting stents, angina, cardioverter–defibrillator, peripheral atherosclerosis, aortic regurgitation

Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (3), 12–15

### Interwencje wieńcowe

*Ocena 6-miesięcznych wyników leczenia choroby wieńcowej innowacyjnym stentem MiStent w porównaniu ze stentem Xience na podstawie obrazowania wewnątrznaczyniowego z użyciem optycznej koherentnej tomografii (OCT) [1]*

MiStent jest innowacyjnym stentem wieńcowym o grubości przęseł 65  $\mu\text{m}$ , z biodegradowalnym polimerem uwalniającym sirolimus. W odróżnieniu od obecnie stosowanych stentów wykorzystujących powłoki wykonane z polimeru biodegradowalnego, okres działania leku w tkance (9 mies.) jest istotnie dłuższy niż czas degradacji polimeru, który wynosi niecałe 3 miesiące. Tak długi czas działania leku

Adam Janas, Łukasz Konarski,  
Krzysztof Milewski

Centrum Badawczo-Rozwojowe  
American Heart of Poland SA

uzyskany poprzez zastosowanie krystalicznej postaci sirolimusu powinien wpłynąć na ograniczenie hiperplazji neointymy. Badanie Desselve III OCT jest częścią badania Desselve III (n = 278), którego celem jest porównanie MiStent ze stentami Xience. Do badania Desselve III OCT włączono 53 pacjentów z 3 polskich ośrodków. U 25 pacjentów implantowano Mistent, natomiast u 28 stent Xience, przydzielone w sposób losowy. Po 6 miesiącach analiza OCT wykazała istotnie mniejszą procentowo powierzchnię oraz objętość abluminalnego przyrostu neointymy w grupie MiStent w porównaniu z Xience, przy czym oba stenty miały porównywalną apozycję oraz stopień pokrycia stratów stentu (> 99%). Protokół badania przewiduje powtórzenie OCT po 2 latach od implantacji. Interesujące pozostają dwie kwestie. Po pierwsze, czy zaplanowana powtórna ocena OCT po 2 latach od wszczęcia stentów potwierdzi utrzymanie istotnie niższych parametrów przyrostu neointymy w grupie MiStentu, a po wtóre, czy skuteczność potwierdzona w OCT przełoży się na oczekiwany efekt kliniczny związany z potencjalnie mniejszym odsetkiem ponownych rewaskularyzacji.

### *Ocena skuteczności transendokardialnego podawania komórek macierzystych u pacjentów z oporną na leczenie dławicą piersiową [2]*

Oporna na leczenie farmakologiczne dławica piersiowa pojawiająca się u pacjentów bez możliwości rewaskularyzacji to duże wyzwanie terapeutyczne. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą REGENT-VSEL podjęto próbę leczenia odpornej dławicy piersiowej z wykorzystaniem autologicznych komórek szpikowych CD133<sup>+</sup>. Do badania włączono 31 pacjentów z oporną na leczenie dławicą piersiową, bez dalszej opcji rewaskularyzacji oraz niedokrwieniem potwierdzonym w tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów. Przy użyciu systemu do mapowania elektromechanicznego NOGA określano żywotność mięśnia lewej komory, do którego następnie podawano komórki macierzyste pozyskane wcześniej ze szpiku, a w grupie kontrolnej podawano sól fizjologiczną. Jakość życia pacjentów, oceniana za pomocą wystandaryzowanej skali, była porównywalna w obu grupach. Niestety, komórki macierzyste podawane w żywotny, lecz niedokrwiony mięsień sercowy nie zmniejszyły objawów dławicowych w skali CCS oraz perfuzji miokardium ocenianej w SPECT.

### *Nowy model zwierzęcy miażdżycy tętnic wieńcowych [3]*

Choć zwierzęce modele uszkodzenia tętnic wieńcowych są niezmiernie istotne z uwagi na możliwość wykorzystania ich w ocenie przedklinicznej nowych technologii wewnątrznaczyniowych, to jednak posiadają one liczne ograniczenia. W tętnicach

zwierzęcych brakuje przede wszystkim klasycznej blaszki miażdżycowej, składającej się z czapeczki włóknistej i rdzenia, najczęściej lipidowego ze zwapnieniami. Zwierzęcy model choroby wieńcowej z obecnością blaszek miażdżycowych znacząco poprawiłby jakość i efektywność prowadzonych badań eksperymentalnych, zwiększając tym samym bezpieczeństwo wprowadzania nowych technologii wewnątrznaczyniowych i farmaceutyków do praktyki klinicznej.

W trakcie konferencji EuroPCR 2017, odbywającej się w Paryżu, naukowcy z Centrum Badawczo-Rozwojowego *American Heart of Poland* zaprezentowali wyniki eksperymentu, w którym podjęto próbę stworzenia blaszki miażdżycowej z rdzeniem bogatym w lipidy w tętnicach wieńcowych świni domowej. U 10 świń wywołano uszkodzenie ściany tętnicy przerozmiarowanym cewnikiem balonowym. Następnie za pomocą cewnika z mikroigłami Peregrine do ściany tętnicy wieńcowej podano oksydowany ludzki LDL. Po miesiącu obserwacji wykonano koronarografię oraz obrazowanie wewnątrzwieńcowe metodą optycznej koherentnej tomografii, ultrasonografii wewnątrznaczyniowej z opcją wirtualnej histologii oraz spektroskopię światłem bliskiej podczerwieni. Następnie testowane naczynia wieńcowe poddano ocenie histologicznej. W porównaniu z grupą kontrolną nie uzyskano jednak istotnej z klinicznego punktu widzenia blaszki miażdżycowej z rdzeniem lipidowym. Z uwagi na duże znaczenie tego modelu prace nad nim będą kontynuowane.

### *Innowacje w leczeniu niewydolności serca*

#### *Pozytywne wyniki testów implantacji nowego podskórnego kardiowertera-defibrylatora [4]*

Podczas konferencji Heart Rhythm 2017 przedstawiono wyniki badania DISRUPT CAD, w którym po raz pierwszy testowano u ludzi nowy model podskórnego bezelektrodowego kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*). Badany ICD ma kształt struny, którą wszczepia się podskórnym w okolicę przedsercową. Cały zabieg trwa średnio 20 min i jest wykonywany w znieczuleniu miejscowym. Ponadto, omawiany ICD ma możliwość ładowania baterii zdalnie, co wyklucza konieczność wymiany urządzenia, jak w przypadku klasycznych urządzeń. Brak elektrod minimalizuje ryzyko poważnych powikłań okołozabiegowych, takich jak perforacja ściany komory czy odma. Co więcej, takie rozwiązanie minimalizuje ryzyko infekcyjnego zapalenia wsierdzia. Do badania włączono 22 pacjentów, u których z sukcesem implantowano nowy kardiowerter-defibrylator. U wszystkich pacjentów bezpośrednio po implantacji wykonano test sprawności urządzenia, indukując migotanie komór. We wszystkich przypadkach badany ICD wykrył

groźne zaburzenia rytmu i adekwatnie zareagował. Urządzenie otrzymało znak CE, dopuszczający go tym samym do stosowania w krajach Unii Europejskiej.

## Interwencje obwodowe

*Miejscowe podanie leków przeciwzapalnych — obniżenie stężenie wykładników stanu zapalnego oraz ochrona przed ponowną odległą niedrożnością naczynia [5]*

Proces zapalny toczący się w tkankach po rewaskularyzacji potencjalnie przyspiesza proces nawrotu zwężenia. W badaniu DANCE oceniono wpływ iniekcji steroidów przy użyciu cewnika Bullfrog® do ściany tętnic, po wcześniejszej modyfikacji blaszki miażdżycowej za pomocą atrektomu (ATX) lub po wykonaniu klasycznej angioplastyki (PTA) w segmencie udowo-podkolanowym. W badaniu oceniano stężenie hsCRP oraz MCP-1 w grupie badanej (poddanej rewaskularyzacji oraz lokalnej iniekcji) oraz w grupie kontrolnej (która została poddana samej interwencji przezskórnej). W 24-godzinnej obserwacji w grupie kontrolnej uzyskano wzrost hsCRP (o 280% w grupie PTA i o 138% w ATX) w porównaniu z grupą badaną (o 55% w PTA i o 14% w ATX). W grupie kontrolnej stężenie MCP-1 wzrosło o 19% w grupie PTA oraz o 14% w ATX. Natomiast w grupie poddanej iniekcji steroidu zaobserwowano redukcję MCP-1 (o 39% w grupie PTA i o 52% w grupie ATX). Redukcja odpowiedzi zapalnej w grupie, w której podano deksametazon do ściany tętnicy może świadczyć o znacznym nasileniu tego procesu po mechanicznym uszkodzeniu, jakim jest rewaskularyzacja z użyciem stentu czy atrektomu. Eliminacja stanu zapalnego po interwencji wewnątrznaczyniowej daje nadzieje na redukcję hiperplazji neointymy oraz szybką endotelializację, co w praktyce klinicznej, może przyczynić się do redukcji zjawiska nawrotu zwężenia oraz maksymalnego skrócenia kontynuacji podwójnej terapii przeciwpłytkowej.

*Nowy zwierzęcy model krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych [6]*

Zespół Dr Long stworzył łatwo indukowalny model krytycznego niedokrwienia kończyny dolnej (CLI, *critical limb ischaemia*) u świni Ossabaw. Zwierzętom na diecie wysokotłuszczowej implantowano stentgraft Gore Viabahn do tętnicy udowej wspólnej, a następnie w proksymalnej części wszczepiono graftu zakładano okluder Amplatza przeznaczony do zamykania niektórych rodzajów przecieków strukturalnych. U wszystkie 8 świń rozwinęły się kliniczne cechy krytycznego niedokrwienia kończyny dolnej. Wyniki potwierdzono badaniami dopplerowski oraz powtórny badaniem angiograficznym. Przypuszcza się, że uzyskanie skutecznego modelu było wynikiem upośledzenia nowotworzenia naczyń dzięki odcięciu

napływu z bocznic poprzez zastosowanie długiego stentgraftu oraz zdecydowaną redukcję napływu do światła głównej tętnicy drogą założenia okludera. Natomiast zastosowanie okludera okazało się skutecznym rozwiązaniem prowadzącym do istotnego zwężenia tętnicy głównej. Taki model CLI daje przede wszystkim możliwość testowania nowych leków i metod regeneracyjnych w warunkach eksperymentalnych. Niestety, zastosowanie okludera wyłącza możliwość testowania nowych przezskórnych technologii do leczenia CLI, gdzie rewaskularyzacja wewnątrznaczyniowa jest leczeniem z wyboru.

## Innowacje zastawkowe

*Bezpieczeństwo i efektywność terapii ciężkiej niedomykalności aortalnej przy użyciu zastawek implantowanych przezskórnie [7]*

W edycji JACC dedykowanej interwencjom opublikowano rejestr przypadków ciężkiej niedomykalności aortalnej, w których zastosowano przezskórne zastawki przeznaczone do leczenia zwężenia zastawki aortalnej. Do rejestru włączono 146 pacjentów, z których 78 miało nieakceptowalne ryzyko operacji, a 68 było po nieskutecznym leczeniu kardiologicznym. Zabieg udało się przeprowadzić w 72% przypadków, brak jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych odnotowano u 66% chorych, a w pełni zadowolający efekt zabiegu uzyskano u 61% badanych w 30 dni po zabiegu. Zdecydowanie lepsze rezultaty uzyskiwano używając zastawek drugiej generacji. Niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji 30-dniowej były: wskaźnik masy ciała poniżej 20 kg/m<sup>2</sup>, STS (*surgical risk score*) > 8, ciężkie powikłania dostępu naczyniowego oraz duży przeciek okołozastawkowy. Głównymi problemami, z którymi zmagali się operatorzy to: przeciek okołozastawkowy, embolizacja oraz przemieszczenie protezy. Mimo tych problemów wydaje się, że takie zastosowanie wszczepianej przezskórnie zastawki aortalnej może być jedyną opcją terapeutyczną w wybranej grupy pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. <https://www.pconline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2017/OCT-and-IVUS-imaging-for-evaluation-of-stent-based-therapies#collapse5>.
2. <https://www.pconline.com/Cases-resources-images/Resources/Educational-interviews/Use-of-intramyocardial-autologous-bone-marrow-CD133-cells-in-ischaemia-and-refractory-angina>.
3. <https://www.pconline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2017/PCR-s-Got-Talent-Round-2-Session-1#collapse3>.
4. Novel String-Shaped Subcutaneous ICD Proves Effective in Patients-DAIC-May16,2017. <https://www.dicardiology.com/content/novel-string-shaped-subcutaneous-icd-proves-effective-patients>.
5. Interrupting Inflammatory Signals Decreases Repeat Artery Blockage in Dance Trial; DAIC-May 12, 2017. <https://>

[www.dicardiology.com/content/interrupting-inflammatory-signals-decreases-repeat-artery-blockage-dance-trial](http://www.dicardiology.com/content/interrupting-inflammatory-signals-decreases-repeat-artery-blockage-dance-trial).

6. Long C, Sweet M, Chadid T, et al. A Novel Large-Animal Model of Peripheral Arterial Disease. *JVS*. 2016; 63(1): 293–294, doi: [10.1016/j.jvs.2015.10.045](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.045).
7. Sawaya FJ, Deutsch MA, Seiffert M, et al. Safety and Efficacy of Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Treatment of Pure Aortic Regurgitation in Native Valves and Failing Surgical Bioprostheses: Results From an International Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv*.

2017; 10(10): 1048–1056, doi: [10.1016/j.jcin.2017.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.004), indexed in Pubmed: [28521923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28521923/).

---

**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)