

ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Δημήτριος Ζ. Ρίχτερ MD, FESC, FAHA

Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής Εύρωκλινικής Ἀθηνῶν

Τί νεώτερο ἀπὸ τὸ συνέδριο τοῦ ACC 2016

- 1. More HOPE for Prevention with Statins.**
Editorial, NEJM 2016.
- 2. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease.**
NEJM 2016.
- 3. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease.**
NEJM 2016.
- 4. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease.**
NEJM 2016.

Yusuf S. et al for the HOPE-3 investigators

Τρεῖς ταυτόχρονες δημοσιεύσεις και ἓνα ἄρθρο σύνταξης γιὰ τὴ μεγάλη μελέτη πρόληψης, τὴν HOPE-3, δὲν εἶναι ἄσχημος ἀπολογισμός. Τί λένε τ' ἀποτελέσματα; Ἐπιβεβαιώνουν λίγο τὴν ὑπάρχουσα γνώση σὲ κάποια σημεία, δημιουργοῦν ἐρωτήματα σὲ ἄλλα.

Ἡ HOPE-3 ἦταν μία μελέτη 2x2, πὺν περιέλαβε 13.000 περίπου ἄτομα πρωτογενοῦς πρόληψης και ἐνδιάμεσου κινδύνου, παρακολουθώντας τα γιὰ 5,5 χρόνια, και χωρίζοντάς τα σὲ 3 ὁμάδες. Ροσουβαστατίνη 10 mg ἔναντι εἰκονικοῦ φαρμάκου, καντεσαρτάνη 16 mg και ὑδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg ἔναντι εἰκονικοῦ φαρμάκου, και ροσουβαστατίνη σὺν καντεσαρτάνη 16 mg και ὑδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg ἔναντι εἰκονικοῦ φαρμάκου, μὲ κύριο τελικό σημείο ἓνα σύνολο καρδιαγγειακοῦ θανάτου, μὴ θανατηφόρου ἐμφράγματος τοῦ μυοκαρδίου ἢ ΑΕΕ.

Ὁ πληθυσμός ἀποτελεῖτο ἀπὸ 12.705 ἄτομα,

ἀπὸ 21 χῶρες (54% ἄντρες, μέση ἡλικία 65,7 ἔτη), μέση ἀρτηριακὴ πίεση 138.1/91.9 mmHg, μέση ὀλικὴ χοληστερόλη 201.4 mg/dl και LDL 127.8 mg/dl. Ὡς κριτήριο συμμετοχῆς στὴ μελέτη οἱ συμμετέχοντες πρέπει νὰ ἦταν γυναῖκες ≥ 65 ἐτῶν και ἄντρες ≥ 55 ἐτῶν μὲ ἓναν ἐπιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου ἐκ τῶν: Waist/hip ratio ≥ 0.85 γυναῖκες και ≥ 0.90 ἄντρες, καπνιστές, χαμηλὴ HDL, διαταραχῆς γλυκαιμικοῦ προφίλ, πρῶιμη νεφρική δυσλειτουργία, θετικό κληρονομικό ἱστορικό.

Στὴν ὁμάδα πὺν συγκρίθηκε ἡ ἀντιυπερτασική ἀγωγή ἔναντι εἰκονικοῦ φαρμάκου (μείωση συστολικῆς ΑΠ κατὰ 6,2 mmHg) δὲν ὑπῆρξε στατιστικά σημαντικὴ διαφορά ὡς πρὸς τὸ τελικό σημείο (4,1% ἔναντι 4,4%). Στὴν προκαθορισμένη ἀνάλυση, ὁμως, πὺν ὁ πληθυσμός χωριζόταν σὲ τριτημόρια ἀνάλογα μὲ τὰ ἀρχικά ἐπίπεδα ἀρτηριακῆς πίεσης, ἡ ὁμάδα μὲ τὰ ὑψηλότερα ἀρχικά ἐπίπεδα ἀρτηριακῆς πίεσης (143.5 mmHg) ἔδειξε στατιστικά σημαντικό ὄφελος ἀπὸ τὴ χορήγηση ἀντιυπερτασικῆς ἀγωγῆς (ἐπιβεβαιώνοντας τὴ σημαντικὴ θέση τῶν ESC/ESH γιὰ τὰ ἐπίπεδα πίεσης στὰ ὁποῖα θὰ πρέπει νὰ δίνεται φαρμακευτικὴ ἀγωγή).

Στὴ δεύτερη ὁμάδα ὄσοι ἔλαβαν ροσουβαστατίνη 10 mg εἶχαν στατιστικά σημαντικό ὄφελος ($p=0.002$) και 24% χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακῶν συμβάντων, μειώνοντας τὴν LDL τους κατὰ 34 mmHg. Στὴν ὁμάδα αὐτὴ δὲν εἶδαμε αὔξηση ἐμφάνισης ΣΔ στὴν ὁμάδα πὺν ἔλαβε στατίνη, ἀλλὰ παρατηρήθηκε αὔξηση τῶν ποσοστῶν χειρουργείου γιὰ καταρράκτη (3,8% ἔναντι 3,1%), γεγονός πὺν δὲν ἔχει ἀναφερθεῖ σὲ ἄλλες προοπτικῆς μελέτες, ἀλλὰ ἔχει καταγραφεῖ σὲ μελέτες παρατή-

ρησης. Ακόμη, καταγράφηκαν περισσότερες μυαλγίες, αλλά με παρόμοια ποσοστά διακοπής φαρμάκου με το εικονικό φάρμακο.

Στην τρίτη, που έλαβαν τόσο υπολιπιδαιμική όσο και αντιυπερτασική αγωγή έναντι εικονικού φαρμάκου, υπήρξε στατιστικά σημαντικό όφελος (3,6% έναντι 5%, $p=0.003$), με 30% μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων.

Για όσους δεν πείστηκαν ποτέ από τη CRP ως καθοριστικό προβλεπτικό δείκτη, αναφέρουμε πως το όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ήταν ίδιο για όσους είχαν υψηλότερη από 2 mg/dl CRP με όσους είχαν χαμηλή.

Όσον αφορά στην αντίθεση στο όφελος από τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής μεταξύ HOPE-3 και SPRINT, έχουμε και σημαντικές διαφορές στο σχεδιασμό, που δεν μας όφελούν στο να είμαστε βέβαιοι στο πού οφείλεται. Οι ασθενείς της SPRINT ήταν σημαντικά υψηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου και οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν εκεί επέφεραν διπλάσια μείωση της αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τη HOPE.

Τέλος, δεν είχαμε δεδομένα συνέργειας των δύο παρεμβάσεων ως προς το καρδιαγγειακό όφελος.

Οι στατίνες επιβεβαίωσαν, για άλλη μια φορά, πως σε πληθυσμούς με παράγοντες κινδύνου μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων με εξαιρετική ασφάλεια συγκριτικά με όλα τα άλλα καρδιολογικά φάρμακα πρόληψης που διαθέτουμε, τα οποία παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά παρενεργειών. Η παρέμβαση στην αρτηριακή πίεση στους ασθενείς αυτούς δεν δικαιολογείται σε επίπεδα χαμηλότερα του 140/90 mmHg.

5. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. Velazquez EJ for the STICHES investigators. *NEJM* 2016.

6. Coronary Bypass – Survival Benefit in Heart Failure. Editorial-Guyton R. *NEJM* 2016.

Η μελέτη STICH δημοσιεύθηκε το 2011 στο *NEJM* και έδειξε στα 5 χρόνια παρακολούθησής της πως δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ CABG και φαρμακευτικής αγωγής σε 1.212 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και $KE < 35\%$, όσον αφορά στην όλικη θνησιμότητα. Υπήρξε πλεονέκτημα της χειρουργικής θεραπείας σε διάφορα

δευτερογενή σημεία και οι χειρουργοί θεώρησαν πως η μελέτη αυτή ουσιαστικά έδειχνε υπεροχή της χειρουργικής θεραπείας, βλέποντας το χειρουργικό όφελος να μεγαλώνει μέσα στο χρόνο, αλλά να μη φτάνει τη στατιστική σημαντικότητα.

Τώρα δημοσιεύθηκε η 10ετής παρακολούθηση της μελέτης αυτής, που δείχνει σαφή υπεροχή της χειρουργικής θεραπείας τόσο όσον αφορά στην όλικη θνησιμότητα όσο και στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Όπως παρατηρούμε σε όλες τις μελέτες που συγκρίνουν επεμβατική με συντηρητική θεραπεία, το πρόβλημα της επεμβατικής είναι αρχικά με την περιεγχειρητική θνησιμότητα, όσο ο χρόνος απομακρύνεται από το σημείο αυτό το όφελος κλείνει προς την πλευρά αυτή, αφού ο επαναγγειωμένος ασθενής που ξεπέρασε τον χειρουργικό κίνδυνο μακροπρόθεσμα είναι υγιέστερος και με λιγότερους κινδύνους.

7. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients with Muscle-Related Statin Intolerance. The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. Nissen St. et al. *JAMA* 2016.

8. PCSK9 Inhibitors for Statin Intolerance? Editorial. D. Waters et al. *JAMA* 2016.

Η μελέτη GAUSS-3 είχε ως σκοπό να ελέγξει την αποτελεσματικότητα δύο υπολιπιδαιμικών θεραπειών (έξετιμίμπη- evolocumab) σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες.

Το αποτέλεσμα θα λέγαμε πως ήταν μάλλον αναμενόμενο, με όσα μέχρι στιγμής ξέρουμε.

Στα 218 άτομα που συμμετείχαν στην τελική φάση της μελέτης με αρχική LDL 220 mg/dl άνευ θεραπείας, όσοι έλαβαν evolocumab εμφάνισαν μείωση 55% και όσοι έλαβαν εξέτιμίμπη 17% στα επίπεδα LDL τους.

Αυτό που είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον στη μελέτη αυτή είναι ο σχεδιασμός της. Ειδικά όταν κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη αποτελεί μία παρενέργεια των στατινών, την οποία δεν έχουμε καμία δυνατότητα να διαγνώσουμε με κάποιο βιοδείκτη, αλλά μόνο από την περιγραφή του ασθενούς. Ό,τι καλύτερο για να μην υπάρχει καμία αντικειμενικότητα στη διάγνωση και τα κριτήρια και όλα να

έξαρθώνται από την έμπειρία και την ύπομονή του ιατροῦ για να κάνει σωστή διάγνωση «μυαλγίας από στατίνη».

Στό σχεδιασμό τῆς μελέτης αὐτῆς ὑποψήφιοι ἦσαν 491 ἄσθενεῖς, πού εἶχαν ἐκδηλώσει ἀδυναμία νά ἀνεχθοῦν τουλάχιστον τρεῖς στατίνες ἔστω και στίς χαμηλότερες δυνατές δόσεις.

Οἱ ἄσθενεῖς στή συνέχεια διέκοψαν ὁποιαδήποτε ὑπολιπιδαιμική ἀγωγή για 4 ἑβδομάδες και στή συνέχεια ἔλαβαν μέ διπλό τυφλό τρόπο εἴτε 20 mg ἀτορβαστατίνης εἴτε εἰκονικό φάρμακο για 10 ἑβδομάδες. Στή συνέχεια πλήρης διακοπή ἀγωγῆς για 2 ἑβδομάδες και μετά ἄλλες 10 ἑβδομάδες μέ εἰκονικό φάρμακο ἢ ἀτορβαστατίνη, ὥστε ὅλοι νά λάβουν και εἰκονικό φάρμακο και ἀτορβαστατίνη.

Στό τέλος τῆς φάσης A, συνέχιζαν στή μελέτη ὅσοι ἄσθενεῖς ἐμφάνιζαν μυαλγία στήν ἀτορβαστατίνη και ὄχι στό εἰκονικό φάρμακο. Ἐξ αὐτῶν οἱ 263 ἐμφάνισαν μυαλγία εἴτε μόνο μέ τό εἰκονικό φάρμακο εἴτε και μέ τὰ δύο εἴτε μέ κανένα ἐξ αὐτῶν και ἀποκλείστηκαν ἀπό τή μελέτη.

Ἐὰν $>50\%$ τῶν ἄσθενῶν ἀποκλείστηκε ἀπό τή μελέτη λόγω μὴ πραγματικῆς μυαλγίας, καταλαβαίνουμε πόσο δύσκολη εἶναι ἡ διάγνωση τῆς πραγματικῆς μυαλγίας (ἂν δέν θέλουμε ἀπλά νά τοῦς κατατάσσουμε ὅλους ἀβίαστα ἐκεῖ) και πῶς ὁ κλινικός ἰατρός πολλές φορές καλεῖται νά νύοθητήσει ρόλο ντετέκτιβ για νά διευκρινίσει τί θά κάνει μέ τοῦς ἄσθενεῖς αὐτούς.



«Νεκρή Φύση με τὰ Σύμβολα τῶν Τεχνῶν»

Jean-Baptiste-Siméon Chardin