

ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Δημήτριος Ζ. Ρίχτερ, MD, FESC, FAHA

Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής Εύρωκλινικής Αθηνών

ESC CONGRESS, BARCELONA 2017

Η μελέτη COMPASS, (ή όποια παρουσιάζεται σε άλλο σημείο του περιοδικού), ανέδειξε για πρώτη φορά τη χρυσή τομή αντιπηκτικών-αντιαμοπεταλιακών στη χρόνια στεφανιαία νόσο. Η προσθήκη χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης 2,5mg x 2, επίπλοσθετα της άσπιρίνης, σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία και/ ή περιφερική νόσο, έναντι της χορήγησης μόνο άσπιρίνης, οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση καρδιαγγειακής θνησιμότητας και έγκεφαλικών, με αύξηση μόνο των μη θανατηφόρων αίμορραγιών.

Για πρώτη φορά σε ασθενείς με χρόνια αγγειακή νόσο, συνδυάζουμε με τέτοια επιτυχία αντιπηκτικό και αντιαιμοπεταλιακό και οδηγούμαστε σε πλήρη αλλαγή των επόμενων κατευθυντήριων οδηγιών.

1. CANTOS. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. **Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease.** *N Engl J Med* 2017;

Η μελέτη CANTOS εξέτασε την υπόθεση της φλεγμονής. Επί χρόνια λέμε πως η χρόνια φλεγμονή επιδεινώνει την στεφανιαία νόσο και πως στην καρδιαγγειακή νόσο, φάρμακα όπως οι στατίνες ή οι α-MEA δρουν σωτήρια και μειώνουν την αγγειακή φλεγμονή, πέραν της χοληστερόλης-πίεσης.

Στη μελέτη αυτή μελετήθηκαν περισσότεροι από 10.000 υψηλού κινδύνου ασθενείς, με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και σταθερά υψηλά επίπεδα hs-CRP, οι όποιοι έλαβαν υποδόρια κανακινουμάμπη 150 mg κάθε 3 μήνες και εμφάνισαν μείωση κατά 15%, p=0,03 του τελικού σημείου της μελέτης (έμφραγμα, ΑΕΕ και καρδιαγγειακός θάνατος). Η κανακινουμάμπη είναι

γνωστή στους ρευματολόγους, ως φάρμακο που μειώνει την ίντερλευκίνη 1β και θεωρείται όργανο φάρμακο με περιορισμένες ενδείξεις σε πολύ συγκεκριμένες νόσους.

Η χοληστερόλη και τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης δεν μεταβλήθηκαν καθόλου και η hs-CRP μειώθηκε κατά 37%.

Για πρώτη φορά δοκιμάστηκε ένα φάρμακο που δρα μειώνοντας την ίντερλευκίνη-β και έπαγωγικά, μειώνοντας σημαντικά τη φλεγμονή (μέσω μέτρησης της hs-CRP), χωρίς να επηρεάζει καθόλου τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης ή χοληστερόλης.

Ο ένθουσιασμός για την επιβεβαίωση μίας θεωρίας, που υπάρχει εδώ και χρόνια, αυτήν της φλεγμονής, επισκιάζεται από τη μη μεταβολή των καρδιαγγειακών θανάτων και την στατιστικά σημαντική αύξηση των θανάτων από λοίμωξη (ειδικά σε ηλικιωμένους διαβητικούς).

Ίδιαίτερα σημαντική είναι η επίδραση της κανακινουμάμπης με μείωση 77% στους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα, και 67% στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα. Αυτό είχε καθοριστεί να ελεγχθεί πριν την έναρξη της μελέτης, λόγω της άμεσης συσχέτισης φλεγμονής και καρκίνου. Ο λόγος, που μειώθηκαν μόνο οι καρκίνοι του πνεύμονα και όχι οι άλλοι, παραμένει άγνωστος.

Δεν νομίζω πως το φάρμακο θα περάσει στην κλινική χρήση στην καρδιολογία στις υπάρχουσες ενδείξεις και δόσεις (πολύ υψηλό κόστος, αύξηση σηπτικών θανάτων, μείωση μόνο εμφραγμάτων και όχι θανάτων), αλλά θα έχει ανοίξει ένα νέο θεραπευτικό πεδίο στο χώρο της καρδιολογίας, πάνω στο οποίο θα ακολουθήσει η εξέλιξη.

Φυσικά το κόστος είναι ένα μείζον θέμα, για το εάν αυτό το φάρμακο μπορεί να βρει το δρόμο

του στη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Στην τρέχουσα τιμή (που σίγουρα αν μπει στην καρδιολογία, η τιμή θα είναι πολύ χαμηλότερη, αυξάνοντας σημαντικά τον αριθμό των υποψήφιων να το λάβουν ασθενών), η θεραπεία με κανακινουμάμπη κοστίζει στην Ελλάδα 44.000 ευρώ ετησίως και στις ΗΠΑ 200.000 \$.

2. The HPS3-TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease (REVEAL). *N Engl J Med* 201.

Ανακοινώθηκε και η πρώτη θετική μελέτη για έναν αναστολέα της CETP, μετά από συνεχείς μελέτες με άποτυχία.

Η ανασετραπίμπη δοκιμάστηκε σε 3.049 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, για 4 έτη, υπό βέλτιστη υπολιπιδαιμική αγωγή, και με μέση LDL 61 mg/dl, και HDL 40 mg/dl. Το κύριο τελικό σημείο (στεφανιαίος θάνατος, έμφραγμα ή επαναγγείωση) εμφανίστηκε στο 10,8%, στην ομάδα που έλαβε ανασετραπίμπη και στο 11,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,004$ δεν είχαμε μείωση καρδιαγγειακών θανάτων).

Με βάση την επίδρασή του στα λιπίδια μπορούμε να πούμε πως το όφελος είναι αυτό που αναμενόταν από τη μείωση της LDL και η τεράστια αυτή αύξηση της HDL δεν φαίνεται να έχει κλινικό αποτέλεσμα.

Η HDL αυξήθηκε κατά 104% και η LDL μειώθηκε περίπου 40%.

Το όφελος χαρακτηρίστηκε από πολλούς μέτριο (9% μείωση σχετικού κινδύνου), με το φάρμακο να εμφανίζει μία πληθώρα περαιτέρω δράσεων, τις οποίες δεν μπορούμε ακόμα να εξηγήσουμε. Η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη μειώθηκε και αυξήθηκε η αρτηριακή πίεση. Ακόμα μειώθηκε η σπειραματική διήθηση στα νεφρά.

Να σημειωθεί πως το φάρμακο παραμένει μετά τη χορήγησή του για πέντε περίπου έτη στο λιπώδη ιστό, χωρίς να γνωρίζουμε ακόμα τί επίπτωση μπορεί να έχει αυτό.

Η MSD δεν έχει ακόμα αποφασίσει αν θα προχωρήσει σε αίτηση στις ρυθμιστικές αρχές για έγκριση του φαρμάκου.

3. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study, Dehgan M. et al, *Lancet* 2017.

Μία μελέτη που αναστάτωσε σε σημαντικό βαθμό την υπάρχουσα γνώση σχετικά με τη διατροφή και τα καρδιαγγειακά ήταν η μελέτη PURE, που δημοσιεύθηκε, ταυτόχρονα με την ανακοίνωσή της στο συνέδριο, στο LANCET.

Η μελέτη κατέγραψε τις διατροφικές συνήθειες 135.000 ατόμων σε όλο τον κόσμο (18 χώρες) για 7 έτη και διαπίστωσε, πως η ύψηλη πρόσληψη υδατανθράκων ήταν αυτή που σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και όχι κορεσμένων λιπών.

Ακόμη, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών επιβεβαίωσε πως είναι μία πολύ υγιεινή συνήθεια, αλλά το μέγιστο όφελος βρίσκεται στα 375-500 γραμ. ημερησίως και η περαιτέρω κατανάλωση δεν φαίνεται να βοηθά περαιτέρω. Το όφελος είναι μεγαλύτερο, εάν καταναλώνονται ωμά.

Η μελέτη αυτή, που είναι τεράστια σε μέγεθος και χρόνο παρακολούθησης και ύστερεί μόνο στο ότι είναι παρατήρησης και όχι παρέμβασης, όπως η PREDIMED, έρχεται σε αντίθεση με τις πρόσφατες οδηγίες της AHA για μείωση των κορεσμένων λιπαρών στο 6% της ενέργειας. Στη μελέτη η μέση κατανάλωση κορεσμένων ήταν 13% και όσοι κατανάλωναν πολύ χαμηλές ποσότητες είχαν αυξημένη θνησιμότητα.

Ποιος έχει δίκιο; Θα δείξει το μέλλον, αλλά νομίζω πως μπορούμε να είμαστε λιγότερο αυστηροί με τα κορεσμένα λιπαρά και να είμαστε αυστηροί μόνο στα επεξεργασμένα κρέατα, όπως είναι τα αλλαντικά και τα λουκάνικα, που η συστηματική τους χρήση έχει δείξει να αυξάνει την ολική θνησιμότητα.