

COMPASS STUDY: Ίσως ή πιό σημαντική μελέτη που ανακοινώθηκε στο φετινό Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιολογίας

Γεώργιος Σ. Γκουμάς

Αν. Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Εύρωκλινική Αθηνών

Η σταθερή στεφανιαία νόσος αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα παθήσεων, που περιλαμβάνουν την παρουσία σταθερών αθηρωματικών στενώσεων, καθώς και τις λειτουργικές διαταραχές των έπικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών και της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Η φυσική της πορεία σχηματίζεται από περιόδους με σταθερά συμπτώματα ή ασυμπτωματικές περιόδους που μπορεί να διακοπούν από όξια στεφανιαία σύνδρομα. Η μεταβλητότητα στην παθολογική φυσιολογία και τα συμπτώματα της παθήσεως αυτής κάνουν άρκετα δύσκολη την εκτίμηση της επίπτωσής της, όμως μια άδρη εκτίμηση αναφέρει ότι το 10-12% των γυναικών και το 12-14% των ανδρών ηλικίας 65-84 ετών παρουσιάζουν σταθερή στηθάγχη. Η τάση τα τελευταία χρόνια, όσον αφορά στη θνησιμότητα, είναι πτωτική, όμως αυτό δεν αντανακλά τη συχνότητα της πάθησης που, αντίθετα, αυξάνεται, αλλά τη βελτίωση της πρόγνωσης λόγω των αποτελεσματικότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Έτσι, ανάλογα με τον κίνδυνο για θάνατο, οι ασθενείς ταξινομούνται σε χαμηλού κινδύνου όταν αυτός είναι κάτω από 1% το χρόνο και σε υψηλού κινδύνου όταν είναι πάνω από 3%. Η φαρμακευτική θεραπεία στους ασθενείς αυτούς στοχεύει από τη μια μεριά στην αντιμετώπιση των συμπτμάτων και από την άλλη μεριά στη μείωση του κινδύνου

για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια. Για τον πρώτο στόχο έχουμε στη διάθεσή μας αφθονία φαρμάκων, όμως είναι εξαιρετικά λίγα τα φάρμακα που πετυχαίνουν αποδεδειγμένα τον δεύτερο στόχο σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο: ή άσπιρίνη και σε περίπτωση δυσανεξίας ή κλοπιδογρέλη, οι στατίνες και οι αναστολείς του άξονα της αγγειοτασίνης όταν συνυπάρχει αρτηριακή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια ή σακχαρώδης διαβήτης. Αυτό είναι και ο λόγος που η ιατρική κοινότητα δέχεται με ένθουσιασμό αποτελέσματα σαν και αυτά που πρόσφατα ανακοινώθηκαν και αφορούν στη μελέτη COMPASS.

Στη μελέτη COMPASS τυχαιοποιήθηκαν 27.395 ασθενείς με σταθερή αθηρωματική αγγειακή νόσο σε τρεις ομάδες: την ομάδα της καθιερωμένης θεραπευτικής πρακτικής με 100 mg άσπιρίνης, την ομάδα που έλαβε 2.5 mg του αντιπηκτικού ριβαροξαμπάνη δυο φορές την ημέρα μαζί με 100 mg άσπιρίνης και την ομάδα που έλαβε 5 mg ριβαροξαμπάνης δυο φορές την ημέρα. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν σχετικά υψηλού κινδύνου, αφού έπρεπε να είναι άνω των 65 ετών και αν ήταν νεότεροι θα έπρεπε να είχαν αθηρωμάτωση σε τουλάχιστον δυο αγγειακά δίκτυα ή να είχαν τουλάχιστον δυο επιπλέον παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, όχι σοβαρή

καρδιακή ανεπάρκεια, παλαιά μη κενотоπιώδες ΑΒΕ). Δεν συμμετείχαν στη μελέτη ασθενείς που είχαν ένδειξη για αντιπηκτική ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στο παρελθόν είχε δοκιμαστεί και πάλι ο συνδυασμός ασπιρίνης με αντιπηκτικό, τη βαρφαρίνη, και είχε μειωθεί ο κίνδυνος για μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια με αντίτιμο όμως την αύξηση τόσο των μείζονων, γενικά, όσο και των σοβαρών εγκεφαλικών αιμορραγιών.

Στη μελέτη COMPASS ο συνδυασμός ασπιρίνης και χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης οδήγησε σε μείωση του πρωτογενούς τελικού σημείου (καρδιαγγειακοί θάνατοι, αγγειακά εγκεφαλικά, εμφράγματα) συγκριτικά με την ασπιρίνη μόνη της. Οι μείζονες αιμορραγίες αυξήθηκαν, όμως όχι και οι ένδοκράνιες ή οι θανατηφόρες αιμορραγίες. Μειώθηκαν τόσο οι καρδιαγγειακοί θάνατοι όσο και τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά ξεχωριστά, ενώ όταν εξετάστηκε το καθαρό κλινικό όφελος, που ορίστηκε ως το άθροισμα των καρδιαγγειακών θανάτων, των αγγειακών εγκεφαλικών, των εμφραγμάτων και των αιμορραγιών που ήταν θανατηφόρες ή συμπτωματικές σε ζωτικά όργανα, ο συνδυασμός ασπιρίνης και χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης και πάλι υπερέφερε της μεμονωμένης χορήγησης ασπιρίνης. Ίδιαίτερη σημασία έχει και η μείωση στην όλικη θνησιμότητα, η οποία μειώθηκε κατά 18% στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό ασπιρίνης και χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης. Ίσως, άλλωστε, η όλικη θνησιμότητα αποτελεί τον καλύτερο και λιγότερο αμφισβητούμενο δείκτη καθαρού κλινικού οφέλους. Σε όλες τις μελέτες, όπου έχει χορηγηθεί ισχυρότερη αντιθρομβωτική αγωγή, έχουμε αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου, αυτός άλλωστε είναι και ο λόγος που οι έρευνητές σε αυτές τις μελέτες αναζητούν τον καλύτερο όρισμό του καθαρού κλινικού οφέλους, προκειμένου να περιγράψουν καλύτερα το τελικό κέρδος της θεραπευτικής παρέμβασης.

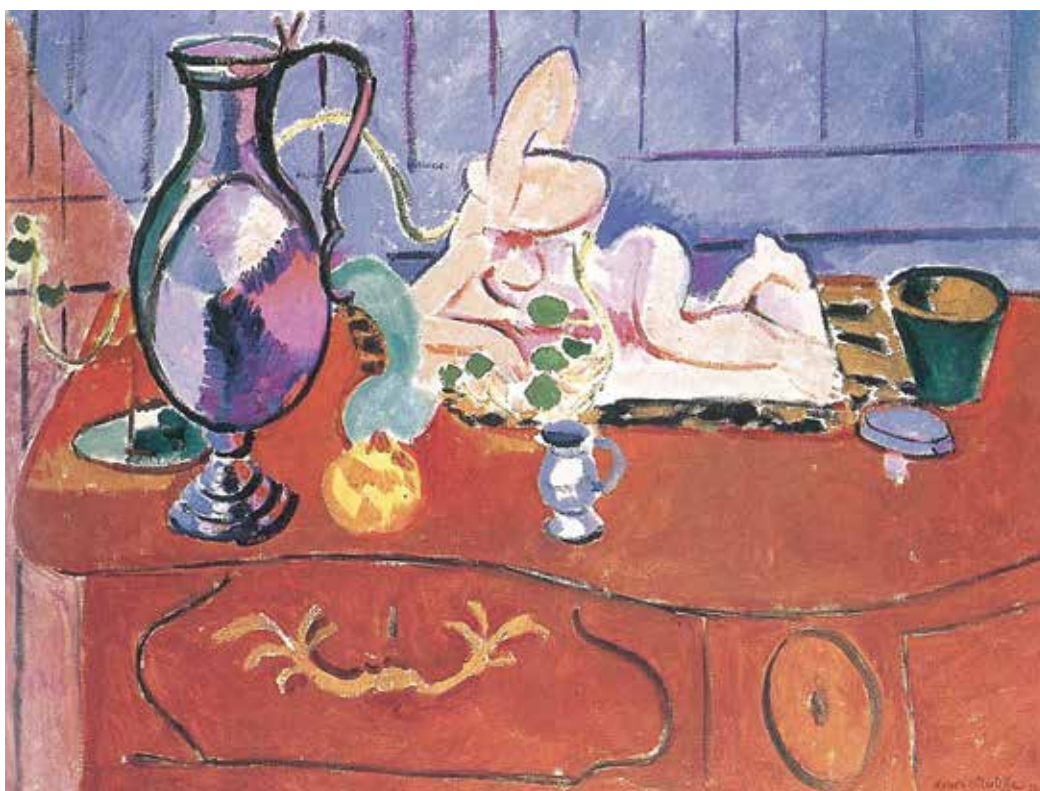
Ακόμη περισσότερο έντυπωσιακά ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης COMPASS στην ανάλυση των ασθενών που είχαν περιφερική αποφρακτική αγγειοπάθεια, όπου στην ομάδα που έλαβε 2.5 mg του αντιπηκτικού ριβαροξαμπάνης δυο φορές την ημέρα μαζί με 100 mg ασπιρίνης διαπιστώθηκε, συγκριτικά με την ομάδα της ασπιρίνης, σαφής μείωση τόσο των καρδιαγγειακών

όσο και των σχετιζόμενων με τα άκρα επεισοδίων, με παράλληλη αύξηση των μείζονων αιμορραγιών όχι όμως και των ένδοκράνιων ή θανατηφόρων αιμορραγιών. Από τους 7.470 ασθενείς οι περισσότεροι είχαν διαλείπουσα χωλότητα, ενώ υπήρχαν και ασθενείς με νόσο στις καρωτίδες και ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χαμηλό βραχιονοκνημιαίο δείκτη. Το πιο σημαντικό ίσως εύρημα ήταν η μείωση τόσο του μείζονος ακρωτηριασμού κατά 70% όσο και όλων των άλλων τύπων ακρωτηριασμού. Ο ακρωτηριασμός είναι ένα αρκετά σκληρό τελικό σημείο και για τους περισσότερους ασθενείς έχει τεράστια σημασία ή αποφυγή του, σχεδόν όση και η αποφυγή του ίδιου του θανάτου. Στη μελέτη WAVE ο συνδυασμός ασπιρίνης και βαρφαρίνης δεν είχε μειώσει ούτε τα καρδιαγγειακά ούτε και τα σχετιζόμενα με τα άκρα επεισόδια, ενώ επιπλέον είχε αυξήσει τις απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες, συγκριτικά με την ασπιρίνη μόνη της. Η διαφορά αυτή ανάμεσα στα αποτελέσματα των δυο μελετών μπορεί να οφείλεται στη σοφότερη επιλογή της χαμηλής δόσης της ριβαροξαμπάνης, υπάρχουν όμως και πολλοί έρευνητές που μιλούν για πιθανό πλεονέκτημα της συγκεκριμένης ουσίας έναντι των άλλων αντιπηκτικών. Υπέρ του τελευταίου φαίνεται να συνηγορούν τα θετικά αποτελέσματα και από τη μελέτη του συνδυασμού χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με όξια στεφανιαία σύνδρομα (ATLAS ACS-2 TIMI 51), σε μία ένδειξη που άλλα νεότερα αντιπηκτικά δεν έδειξαν αντίστοιχα αποτελέσματα (APPRAISE-2).

Ένα βασικό ερώτημα, που θα πρέπει να απαντηθεί στο άμεσο μέλλον, είναι σε ποιους ασθενείς από τους 300.000.000 που υπάρχουν διεθνώς και πάσχουν από σταθερή αθηρωματική νόσο θα μπορούσε να χορηγηθεί το ακριβό αυτό φάρμακο. Το λογικό και το σκόπιμο θα είναι να επιλεγούν αυτοί που είναι υψηλότερου κινδύνου και που αναμένεται να έχουν το μεγαλύτερο όφελος από μια επιπλέον αντιθρομβωτική παρέμβαση. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν ασπιρίνη και στατίνη, ενώ και οι αναστολείς του άξονα της αγγειοτασίνης έχουν τη θέση τους σε αυτούς με αρτηριακή υπέρταση ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Οι υποαναλύσεις της μελέτης COMPASS που θα ακολουθήσουν ασφαλώς

θα μᾶς δώσουν περισσότερες πληροφορίες και με μεγάλο ενδιαφέρον θα περιμένουμε στοιχεία για ομάδες ασθενών, όπως είναι αυτοί που καπνίζουν ακόμη, που έχουν χειρουργηθείσα στεφανιαία νόσο με φλεβικά μοσχεύματα, που στο παρελθόν έχουν υποστεί θρομβωτικά επεισόδια υπό ασπιρίνη και αυτούς με νεφρική δυσλειτουργία. Βέβαια, η πρώτη ομάδα που θα είναι υποψήφια να λάβει 2,5 mg ριβαροξαμπάνης δυο φορές την ημέρα μαζί με την ασπιρίνη τους θα είναι αυτοί με περιφερική αποφρακτική αγγειοπάθεια, ειδικά αν βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για άκρωτηριασμό. Στο

editorial που συνοδεύει τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης στο *New England Journal of Medicine*, ο Eugene Braunwald αναφέρει ότι η μελέτη COMPASS αποτελεί ένα σημαντικό βήμα προς τα εμπρός στον τομέα της θρομβοκαρδιολογίας και θεωρεί πολύ πιθανή την αλλαγή των κατευθυντήριων οδηγιών, ώστε να συμπεριληφθούν τα αποτελέσματά της. Μέχρι τότε, ως μὴν ξεχνᾶμε ότι η καλύτερη θεραπεία της αθηρωματικής νόσου είναι η πρόληψή της, και για την καλύτερη πρόληψη σχεδόν κανένα χάπι δεν είναι απαραίτητο!



«Ροζ αγαλματίδιο και βάζο πάνω σε κόκκινη συρταριέρα»

Henri Matisse