

Είναι σὲ θέση μὴ μελέτη νὰ ἀλλάξει τὶς ἀπόψεις μας γιὰ τὴν ὑπολιπιδαιμική ἀγωγή; Ἡ ἐπιστημονική καὶ κλινική σημασία τῶν ἀποτελεσμάτων τῆς Fourier καὶ οἱ προεκτάσεις τους.

Γεώργιος Κ. Ἀνδρικόπουλος

*Διευθυντὴς Α΄ Καρδιολογικῆς Κλινικῆς & Τμήματος Ἡλεκτροφυσιολογίας & Βηματοδότησης,
Ἐργαστῆριος Ντυνάν Hospital Center*

Ας θυμηθοῦμε σύντομα τὴν τρέχουσα κατάσταση στὴν ἀντιμετώπιση τοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου μέσω τῆς τροποποίησης τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν λιπιδίων. Μετὰ ἀπὸ 23 χρόνια ἢ πλειονότητα τῶν ἰατρῶν ἔχει ἐνστερνιστεῖ, ἐφαρμόζει κι ἐπιτυγχάνει τοὺς στόχους ποὺ ἔθεσε ἡ μελέτη 4S (δημοσιεύτηκε τὸ 1994) σὲ ἀσθενεῖς μετὰ ἀπὸ ἔμφραγμα μυοκαρδίου. Ἀντίθετα, ἡ πλειονότητα δὲν ἔχει υἱοθετήσει καὶ δὲν ἐφαρμόζει οὔτε τὰ ἀποτελέσματα τῆς HPS (δημοσιεύτηκε τὸ 2002), οὔτε τὰ ἀποτελέσματα τῆς PROVE-IT (δημοσιεύτηκε τὸ 2004), παρὰ τὸ γεγονός ὅτι συμπεριλαμβάνονται στὶς ὁδηγίες τῆς ESC γιὰ περισσότερο ἀπὸ μὴ δεκαετία. Ο στόχος τῶν 70 mg/dl, ποὺ προτείνεται γιὰ τοὺς ἀσθενεῖς μετὰ ἀπὸ ἔμφραγμα μυοκαρδίου ἢ ἰσοδύναμο καρδιαγγειακὸ κίνδυνο, δὲν ἔγινε ποτὲ ἀποδεκτὸς ἀπὸ τὴν πλειονότητα τῶν ἰατρῶν στὴ χώρα μας. Εἶναι χαρακτηριστικό, ὅτι τὰ δεδομένα ἀπὸ τὶς 2 πιὸ πρόσφατες Πανελλήνιες μελέτες γιὰ τὸ ἔμφραγμα μυοκαρδίου ἔδειξαν ὅτι μόνον 1 στοὺς 4 ἀσθενεῖς εἶναι ἐντὸς στόχων ἓνα ἔτος μετὰ τὸ ὄξυ στεφανιαῖο συμβάν. Δύο εἶναι οἱ κυριότεροι λόγοι γιὰ τοὺς ὁποίους συμβαίνει αὐτό. Ὁ πρῶτος

λόγος εἶναι ὁ φόβος ποὺ προκαλεῖ ἡ σημαντικὴ μείωση τῶν ἐπιπέδων τῆς LDL χοληστερόλης, ἐπειδὴ, γιὰ τοὺς περισσότερους ἐξ ἡμῶν, ἐπίπεδα χαμηλότερα ἀπὸ 70 mg/dl ἐγείρουν ἐρωτηματικὰ ἀσφαλείας. Ὁ δεύτερος λόγος εἶναι ἡ ἀπροθυμία μας νὰ χρησιμοποιήσουμε ὑψηλὲς δόσεις στατινῶν, ἀλλὰ καὶ ἡ ἀπροθυμία τῶν ἀσθενῶν νὰ τεθοῦν σὲ μακροχρόνια ἀγωγή μὲ τέτοιες δόσεις. Ὁμολογουμένως, οἱ στατίνες παρουσιάζουν συχνὰ συμπτώματα ἀπὸ τὸ μυϊκὸ σύστημα, ποὺ ὀδηγοῦν σὲ διακοπὴ τῆς θεραπείας, ἀλλὰ ὁ κυριότερος λόγος, ποὺ περιορίζει τὴν ὀρθή τους χρῆση, εἶναι ἡ συστηματικὴ συκοφάντησή τους ἀπὸ μὴ ἑτερόκλητη ὁμάδα ἀρνητῶν τοῦ ἐπιστημονικὰ ἀπολύτως τεκμηριωμένου ὀφέλους, ποὺ συνοδεύει τὴ μακροχρόνια χρῆση τους. Ἡ ὁμάδα αὐτὴ συμπεριλαμβάνει ἰατροὺς μὲ θεμιτὲς ἀμφιβολίες κι ἐπιστημονικὰ ἐπιχειρήματα, ἐπιστημονικοφανεῖς καιροσκόπους, ποὺ ἀναζητοῦν τὸ λεπτὸ δημοσιότητας ποὺ δικαιούμαστε ὅλοι, φαρμακοποιοὺς μὲ δραστήρια ἐμπορικὴ δραστηριότητα προϊόντων μὲ «κέντρο τὸ φαρμακεῖο» καί, κυρίως, ἐμπόρους θαυματουργῶν «φυσικῶν» ὑπολιπιδαιμικῶν, ποὺ ἀδειάζουν μὲ μαεστρία τὸ πορτοφόλι τῶν ἀφελῶν

καί γεμίζουν με χοληστερόλη τα άγγεία τους.

Σε αυτό το φόντο παρουσιάστηκε στο πρόσφατο συνέδριο του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (ACC) η μελέτη FOURIER. Στη μελέτη αυτή εξετάστηκε η δυνατότητα περαιτέρω μείωσης των καρδιαγγειακών συμβάντων μέσω της σημαντικής μείωσης της LDL χοληστερόλης (30mg/dl) έναντι της συμβατικής αντιμετώπισης με στατίνες ή/και εξετιμίπη (επίπεδα LDL 92mg/dl). Η μελέτη διεξήχθη σε 27.564 ασθενείς, που είχαν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου ή ΑΕΕ πριν 3 περίπου έτη και για τη σημαντική αυτή μείωση της χοληστερόλης χρησιμοποιήθηκε έβολοκουμάμπη. Η έβολοκουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρωποποιημένο αντίσωμα, που χορηγείται υποδοριώς άπαξ ή δις μηνιαίως και άδρανοποιεί την PCSK9, μια πρωτεΐνη που συμβάλλει στον καταβολισμό των LDL υποδοχέων και κατά συνέπεια στην αύξηση της κυκλοφορούσας LDL χοληστερόλης. Μια μακρά σειρά μικρότερων μελετών είχε ήδη δώσει αποδείξεις για την αποτελεσματική μείωση της χοληστερόλης κι ένδειξεις για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής πρόγνωσης των ασθενών που έλαβαν έβολοκουμάμπη. Οι ένδειξεις αυτές επιβεβαιώθηκαν, με τον πιο έμφατικό τρόπο, στη μελέτη FOURIER. Οι ασθενείς που έλαβαν έβολοκουμάμπη είχαν 15% λιγότερα έμφράγματα, ΑΕΕ ή καρδιαγγειακούς θανάτους, νοσηλεία για όξυ στεφανιαίο συμβάν ή επαναμάτωση (12,6% έναντι 14,6%), στοιχεία που συναποτελούσαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης. Στην επιμέρους ανάλυση των συνιστωσών του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του έμφράγματος του μυοκαρδίου (3,4 έναντι 4,6%, $P<0.001$), του ΑΕΕ (1,5 έναντι 1,9%, $P=0.01$) και της ανάγκης για επέμβαση επαναμάτωσης (5,5 έναντι 7,0%, $P<0.001$). Η θνησιμότητα δεν παρουσίαζε διαφορά, αλλά δεν θα ήταν δυνατόν να αναδειχτεί κάτι τέτοιο σε μια μελέτη με μόνο 2,2 έτη παρακολούθησης. Η διαφορά θνησιμότητας δεν ήταν μέσα στα καταληκτικά σημεία της μελέτης, επειδή δεν θα μπορούσε να μελετηθεί με αυτό τον αριθμό ασθενών/έτων παρακολούθησης. Δεν διαπιστώθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σε ποσοστό υψηλότερο της ομάδας έλέγχου κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα εύρηματα της μελέτης είναι ιδιαίτερα σημαντικά και δεν υπάρχει καμία άμφιβολία ότι θα επηρεά-

σουν τον τρόπο που σκεφτόμαστε για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων για τους παρακάτω λόγους.

Πρώτον, επειδή είναι πλέον σαφές ότι υπάρχει ένας ασφαλής τρόπος σημαντικής μείωσης της LDL χοληστερόλης και η μείωση που προκαλεί ο τρόπος αυτός συνοδεύεται από ανάλογη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων, κάτι που δεν πρέπει να θεωρείται δεδομένο, όπως έχουμε πλέον διδαχτεί από τα υπολιπιδαιμικά άτυχηματα της προηγούμενης δεκαετίας.

Δεύτερον, επειδή πλέον καταρρέει ο μύθος των σοβαρών προβλημάτων που σχετίζονται με τα χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης. Να σημειωθεί ότι το 25% των ασθενών της μελέτης είχαν επίπεδα LDL χαμηλότερα από 20 mg/dl και δεν είχαν καμία ουσιαστικά ανεπιθύμητη ενέργεια σε σχέση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μάλιστα, στο συνέδριο αυτό παρουσιάστηκε και η μελέτη EBBINGHOUSE, που εξέτασε τη μεταβολή των γνωσιακών λειτουργιών σε όσους έλαβαν έβολοκουμάμπη. Πάλι καμία διαφορά από το εικονικό φάρμακο.

Τρίτον, επειδή έχοντας πλέον τη βεβαιότητα ότι η περαιτέρω μείωση της LDL χοληστερόλης προκαλεί έτι περαιτέρω μείωση των έμφραγμάτων και των ΑΕΕ, ίσως αρχίσουμε να εφαρμόζουμε στην καθ' ημέρα κλινική πράξη τα αποτελέσματα των μελετών HPS και PROVE-IT και τις συναφείς οδηγίες της ESC. Έστω 16 χρόνια αργότερα.

Τέταρτον, επειδή με την είσοδο της έβολοκουμάμπης στη θεραπευτική των καρδιαγγειακών νοσημάτων ή καρδιολογία εισέρχεται στη νέα εποχή των θεραπειών που βασίζονται στη γενετική μηχανική. Οι θεραπείες αυτές εφαρμόζονται ήδη εδώ και χρόνια σε άλλες ειδικότητες με μεγάλο οικονομικό κόστος και ίσως όχι τόσο σημαντικά αποτελέσματα στη μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών.

Τί άλλο μάς έμαθε η μελέτη FOURIER; Ένα σημαντικό μάθημα ήταν και η επίπτωση του αύξιμένου αριθμού συμβάντων στην πορεία ολοκλήρωσης της μελέτης. Έτσι, ενώ στη μελέτη IMPROVE-IT πολλοί επέκριναν την παράτασή της, που είχε γίνει για να επιτευχθεί ο αριθμός των συμβάντων, στη μελέτη FOURIER είχαμε τη δυνατότητα να εξετάσουμε την επίδραση της

πρώτης επίτευξης του αριθμού των προϋπολογισθέντων συμβάντων. Η μελέτη ήταν σχεδιασμένη να τερματιστεί, όταν συμπληρωθεί ο αριθμός των συμβάντων (event-driven study design) και αυτό βέβαια έγινε. Όμως αυτό είχε ως αποτέλεσμα τον σχετικά μικρό χρόνο παρακολούθησης και τη μικρή δυνατότητα να αναδειχθούν διαφορές στην επιβίωση των ασθενών, ιδίως αν λάβουμε υπ' όψιν μας, ότι στη μελέτη αυτή η θνητότητα των ασθενών, που παρουσίασαν έμφραγμα μυοκαρδίου, ήταν μόνο 5%, ενώ, για παράδειγμα, στη μελέτη 4S η θνητότητα ήταν 25%. Και γιατί οι ασθενείς της μελέτης FOURIER είχαν πολλά καρδιαγγειακά συμβάντα; Αν δούμε τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης θα μπορούσαμε να ξεχωρίσουμε το υψηλό ποσοστό διαβητικών ασθενών (37%) και τον υψηλό αριθμό καπνιστών (28%). Οι παρατηρήσεις αυτές μάς θυμίζουν, ότι παράλληλα με την αποτελεσματική μείωση της LDL χοληστερόλης δεν θα πρέπει ποτέ να παραλείπουμε την επίπονη προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος και τη φυσική δραστηριότητα. Η πρόληψη είναι προσπάθεια ολιστικής αντιμετώπισης των ασθενών και όχι μόνο προσπάθεια εφαρμογής των δόκιμων φαρμακευτικών θεραπειών.

Για τη FOURIER και την έβολοκουμάμπη θα χρειαστεί να πούμε πολλά στο μέλλον. Για τους νέους όριζοντες, που ανοίγουν στη θεραπευτική των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την εφαρμογή των ανθρωπίνων αντισωμάτων (έβολοκουμάμπη, αλιροκουμάμπη και ινταρισουζιμάμπη), για την κατάλληλη επιλογή ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη θεραπεία αυτή, για την έκταση στην οποία το σύστημα υγείας μπορεί να υποστηρίξει αυτές τις θεραπείες στον Έλληνικό πληθυσμό, αλλά και για τα πρακτικά θέματα που σχετίζονται με την εφαρμογή τους. Προς το παρόν, όμως, νομίζω ότι θα έπρεπε να επικεντρωθούμε στο πιδ σημαντικό μήνυμα που μάς στέλνει από την Ουάσιγκτον η FOURIER. Το μήνυμα αυτό είναι ότι η μείωση της LDL χοληστερόλης, σε επίπεδα που μάς προκαλούσαν, μέχρι τώρα τουλάχιστον, δισταγμό, είναι ασφαλής και οδηγεί σε σημαντική μείωση των έμφραγμάτων και των αγγειακών έγκεφαλικών επεισοδίων, όταν εφαρμόζεται σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Άς αρχίσουμε ακόμα να σκεφτόμαστε,

αν ως καρδιολόγοι πρέπει να διεκδικήσουμε τη θεραπεία αυτή για κάποιους από τους ασθενείς μας, λαμβάνοντας υπ' όψιν την κοινωνικοοικονομική συγκυρία. Ελπίζω να μην αντιμετωπιστεί το ζήτημα των νέων αυτών φαρμάκων με το δογματικό τρόπο που είχε αντιμετωπιστεί η είσοδος των νεότερων αντιθρομβωτικών στη θεραπευτική της κολπικής μαρμαρυγής. Σήμερα είμαστε λίγο πριν το πρώτο έξ αυτών των φαρμάκων γίνει γεγονός. Σε λίγα χρόνια τα νεότερα αντιπηκτικά θα έχουν εξαιρετικά χαμηλό κόστος και θα είναι διαθέσιμα στο σύνολο των ασθενών μας. Ομοίως σε 10 χρόνια η έβολοκουμάμπη θα έχει σημαντικά χαμηλότερο κόστος. Η μεγάλη εικόνα, που διαμορφώνεται μπροστά μας, είναι ότι άνοιξε ένας δρόμος, που οδηγεί σε αποτελεσματική και ασφαλή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Στο δρόμο αυτό η έβολοκουμάμπη δεν είναι παρά το πρώτο σημαντικό βήμα.

Στο πρόσφατο ACC πήραμε μια ιδέα και για τα επόμενα βήματα. Η μελέτη ORION έδειξε ότι το inclisiran, ένα siRNA ανάλογο, που αναστέλλει την ήπατική σύνθεση της PCSK9 πρωτεΐνης, οδηγεί σε μακρόχρονη μείωση της LDL χοληστερόλης (41% σε 9 μήνες) με μία και μόνο υποδόρια ένεση. Στο φόντο των εξελίξεων θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι η ανάπτυξη γενετικών θεραπειών για τη μείωση της LDL χοληστερόλης, με μία και μοναδική δια βίου χορήγηση, δεν είναι στη φαντασία μας αλλά στον πάγκο των έρευνητικών εργαστηρίων.

Το μέλλον είναι γοητευτικό και η σοβούσα άξιακή κρίση, που μάς ταλανίζει, δεν πρέπει να μάς τυφλώνει τόσο ώστε να αποσυνδέσουμε την επιστήμη μας και τους ασθενείς μας από την εξέλιξη της καρδιολογίας. Όμως, η έκταση στην οποία θα πρέπει να εφαρμόζονται οι νέες δαπανηρές θεραπείες θα πρέπει να είναι αντικείμενο διαλόγου με την πολιτεία. Στο διάλογο αυτό όμως δεν πρέπει να συμμετέχουν μόνο οι πολιτικοί και οι φαρμακευτικές εταιρείες. Στο διάλογο αυτόν έχουμε θέση έμεις και οι ασθενείς μας. Διαφορετικά θα πρέπει να εξηγήσουμε στον 20χρονο ασθενή με υπερχοληστερολαιμία Ια που είδα πρόσφατα, ο οποίος είχε πολύ υψηλή LDL και λιπαμικό όρδον παρά τη λήψη μέγιστης δόσης ατορβαστατίνης και παππού με έμφραγμα στα 35 έτη, ότι απλά δεν συμπεριλαμβάνεται στις προτεραιότητές μας.

Όμως σε μια εποχή που στο Δυτικό κόσμο τὸ 50% τῶν δαπανῶν γιὰ φάρμακα ἀπευθύνεται σὲ ἀσθενεῖς μὲ προσδόκιμο ἐπιβίωσης λιγότερο ἀπὸ 1 ἔτος, οἱ καρδιολογικοὶ ἀσθενεῖς ὑψηλοῦ κινδύνου, ποὺ δὲν μποροῦν νὰ ἀντιμετωπιστοῦν μὲ στατίνες ἢ/καὶ ἐξετιμίμη δικαιουῦνται δόκιμης καὶ ἀποτελεσματικῆς θεραπείας.

Ἐν τῷ μεταξύ, ὁ μεγάλος ἀριθμὸς τῶν ἀσθενῶν

μας μπορεῖ, μὲ τὴ χρήση τῶν στατινῶν καὶ τῆς ἐξετιμίμης, νὰ ὀδηγηθεῖ ἓνα βῆμα πρὸς τοὺς στόχους τῶν τρεχουσῶν ὀδηγιῶν, ἓνα βῆμα πρὸς μακριὰ ἀπὸ τὰ καρδιαγγειακὰ νοσήματα, ἐλπίζω πολλὰ βῆματα πρὸς μακριὰ ἀπὸ τὴν ἀντιεπισημονικὴν δεισιδαιμονίαν, τὴ στατινοφοβία καὶ τὴν ἀνάιτια σπατάλη οἰκονομικῶν πόρων γιὰ μὴ ἀποτελεσματικὴς θεραπείες.



«Οὐάσινγκτον»