

## Ἡ πραγματικὴ σημασία τῆς μελέτης Fourier

Γεώργιος Σ. Γκουμᾶς

Ἄν. Διευθυντὴς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, Εὐρωκλινικὴ Ἀθηνῶν

Στὴ μελέτη Fourier, σὲ πάνω ἀπὸ 27.000 ἀσθενεῖς ὑψηλοῦ κινδύνου μὲ στεφανιαία νόσο, ποὺ ἐλάμβαναν τὴ μέγιστη ἀνεκτὴ δόση στατίνης καὶ ἐξετιμώμενης, χορηγήθηκε ἕνας ἀναστολέας τοῦ ἐνζύμου PCSK9 ἢ ἐβολοκουμάμπη, μὲ ἀποτέλεσμα νὰ μειωθεῖ ἡ LDL-χοληστερίνη κατὰ 59% συγκριτικὰ μὲ τὸ εἰκονικὸ φάρμακο καὶ ἀπὸ 92 mg/dl νὰ ὑποχωρήσει στὰ 30 mg/dl. Εἶναι ἐντυπωσιακὸ τὸ γεγονός ὅτι τὸ 42% τῶν συμμετεχόντων στὴ μελέτη ποὺ ἔλαβε τὴν ἐβολοκουμάμπη εἶχε LDL-χοληστερίνη κάτω ἀπὸ 25 mg/dl. Ὁ κίνδυνος γιὰ τὸ πρωτογενὲς τελικὸ σημεῖο μειώθηκε κατὰ 15%, μὲ ἀντίστοιχη μείωση τοῦ ἀπόλυτου κινδύνου κατὰ 2%. Ἡ μελέτη στοὺς 26 μῆνες παρακολούθησης μείωσε τὰ ἐμφράγματα καὶ τὰ ἐγκεφαλικά, ἀλλὰ δὲν μείωσε τὴν καρδιαγγειακὴ καὶ τὴν ὀλικὴ θνησιμότητα. Στὸ σημεῖο αὐτὸ κάποιος θὰ μπορούσε νὰ συζητᾶει γιὰ ὥρες, ἂν ἡ μείωση τοῦ ἀπόλυτου κινδύνου κατὰ 2% δικαιολογεῖ τὴ χρῆση ἑνὸς τόσο ἀκριβοῦ φαρμάκου, εἰδικὰ ἀπὸ τὴ στιγμή ποὺ δὲν μειώνει τὴ θνησιμότητα, ὅμως πολὺ φοβᾶμαι ὅτι ἔτσι θὰ ἔχανε τὴν οὐσία. Θὰ πρέπει λοιπὸν νὰ λάβουμε ὑπόψη μας δυὸ βασικά στοιχεῖα: πρῶτον, ὅτι ὅσο ἐλαττώνεται ὁ ἀπόλυτος κίνδυνος τόσο ἐλαττώνεται καὶ ἡ μείωσή του μὲ ὑπολιπιδαιμικὲς παρεμβάσεις γιὰ τὸ ἴδιο ποσοστὸ μείωσης τοῦ σχετικοῦ κινδύνου καὶ δευτέρον, ὅτι λόγῳ τοῦ πρώτου στοιχείου καμμία μελέτη ὑπολιπιδαιμικῆς παρέμβασης, ποὺ συνέκρινε ἐνεργὲς παρεμβάσεις μικρότερης καὶ μεγαλύτερης ἰσχύος (γιὰ παράδειγμα στατίνη σὲ μικρὴ καὶ σὲ μεγάλη δόση καὶ ὄχι στατίνη ἔναντι

εἰκονικοῦ φαρμάκου), δὲν ἔδειξε στατιστικὰ σημαντικὴ μείωση τῆς θνησιμότητας, ἐπειδὴ ἀπλούστατα δὲν εἶχε τὴν στατιστικὴ ἰσχύ νὰ τὸ κάνει. Τὰ καλὰ νέα λοιπὸν εἶναι ὅτι οἱ ἤδη ὑπάρχουσες φαρμακευτικὲς θεραπείες καὶ παρεμβάσεις εἶναι ἰδιαίτερα ἀποτελεσματικὲς, ὅμως ὑπάρχουν καὶ κακὰ νέα, καὶ αὐτὰ εἶναι, ὅτι οἱ ἄνθρωποι δὲν μποροῦν νὰ ζήσουν γιὰ πάντα καὶ εἶναι ἀρκετὰ δύσκολο νὰ βρεθοῦν καινούργιες θεραπείες, ποὺ θὰ κάνουν τὸ πολὺ καλὸ ἀκόμα καλύτερο. Μὲ αὐτὴ τὴ λογικὴ, καλύτερα θὰ ἦταν, σὲ πρώτη φάση, νὰ μὴ σταθοῦμε στὴν ἀπλὴ παράθεση τῶν ἀριθμῶν, ἀλλὰ νὰ δοῦμε τὰ οὐσιαστικὰ μηνύματα τῆς θετικῆς αὐτῆς μελέτης.

Τὸ πρῶτο καὶ βασικὸ μῆνυμα εἶναι τὸ ἐξῆς: Ὅσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα (Lower is better)! Νομίζω ὅτι αὐτὸ εἶναι τὸ βασικὸ συμπέρασμα τῆς μελέτης, ποὺ ἔρχεται νὰ ἐπιβεβαιώσῃ τὰ εὐρήματα τῆς μελέτης IMPROVE-IT καὶ νὰ ὀδηγήσῃ σύντομα καὶ μὲ μαθηματικὴ ἀκρίβεια στὴν ἀναθεώρηση πρὸς τὰ κάτω τοῦ στόχου τῆς LDL-χοληστερίνης γιὰ τοὺς ἀσθενεῖς ὑψηλοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου. Μπορεῖ αὐτὸ νὰ μὴν ἰσχύει γιὰ τὴν ἀρτηριακὴ ὑπέρταση καὶ τὸν σακχαρώδη διαβήτη, ὅπου πολλὲς μελέτες ἔχουν ἀναδείξει τὴν παρουσία τῆς καμπύλης J καὶ τὴν αὔξηση τοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου, ὅταν θεραπεύουμε μὲ ἐπιθετικὸ τρόπο εὐάλωτους ἀσθενεῖς, ὅμως ἡ αὐξημένη χοληστερίνη, μαζὶ ἀσφαλῶς μὲ τὸ κάπνισμα, ἀποτελοῦν τοὺς παράγοντες κινδύνου, ὅπου ὅσο μειώνεται ἡ ἔκθεση τῶν ἀρτηριῶν τῶν ἀσθενῶν μας στὴν ἐπίδρασή τους τόσο μειώνεται καὶ ὁ κίνδυνος! Δὲν

έχει σημασία αν η μείωση της χοληστερίνης θα γίνει με την προσθήκη στη στατίνη εξετιμίμπης ή αναστολέα του PCSK9 ή με τη χορήγηση των μέγιστων δόσεων στατινών, αυτό που έχει σημασία είναι η αποτελεσματική και έγκαιρη μείωση της LDL-χοληστερίνης στους ασθενείς που πραγματικά την έχουν ανάγκη: ασθενείς μετά από ένα έμφραγμα ή ένα έγκεφαλικό, ασθενείς με περιφερική αποφρακτική αγγειοπάθεια ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, ειδικά αν έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Οι καρδιολόγοι, αλλά και γενικότερα οι ιατροί κάθε ειδικότητας, που αντιμετωπίζουν αυτούς τους ασθενείς, αλλά και όλοι οι επιστήμονες υγείας, που έρχονται σε επαφή μαζί τους, θα πρέπει επιτέλους να εξοικειωθούν και να αγκαλιάσουν αυτή τη γνώση. Το πρόβλημα δεν είναι αν ο στόχος των 70 mg/dl θα μεταφερθεί στα 50 ή τα 40, αλλά το αν, επιτέλους, ένας ασθενής, που μόλις έχει υποστεί ένα έμφραγμα, θα θεωρείται φυσικό να λαμβάνει 80 mg άτορβαστατίνης ή 40 mg ροσουβαστατίνης από τον καρδιολόγο του, χωρίς να τον πανικοβάλλει κάποιος άλλος καρδιολόγος, ο παθολόγος του ή ο φαρμακοποιός του ότι θα καταστραφεί το συκώτι του!!

Ένα άλλο σημαντικό μήνυμα είναι αυτό που προέρχεται από το έντυπωσιακά υψηλό ποσοστό των ασθενών (9,8%) που ελάμβαναν την ενεργό θεραπεία, ή LDL-χοληστερίνη τους μειώθηκε σε πολύ χαμηλούς αριθμούς και παρ' όλα αυτά υπέστησαν κάποιο συμβάν είτε έμφραγμα, είτε έγκεφαλικό, είτε στεφανιαία επαναγγείωση, είτε νοσηλεία για άσταθη στηθάγχη, είτε καρδιαγγειακό θάνατο. Άρα, ο πολύ υψηλός κίνδυνος, που παραμένει ακόμη και σε πολύ χαμηλά επίπεδα LDL-χοληστερίνης, δείχνει ότι αυτή δεν είναι ο μοναδικός παράγοντας κινδύνου και ότι είναι εξαιρετικής σημασίας η αντιμετώπιση και όλων των άλλων παραγόντων κινδύνου. Το κάπνισμα πρέπει να διακόπτεται, ή άρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης να αντιμετωπίζονται σωστά με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, συστάσεις να γίνονται για την παχυσαρκία, τη φυσική δραστηριότητα και τη σωστή διατροφή. Επίσης, θα είναι πολύ χρήσιμο στο μέλλον να αντλήσουμε στοιχεία από μελέτες όπως η FOURIER και να διακρίνουμε τα χαρακτηριστικά των ασθενών που, παρ' την έντακτη υπολιπιδαιμική παρέμβαση, συνεχί-

ζουν να εμφανίζουν καρδιαγγειακά επεισόδια. Σε αυτούς τους ασθενείς έχει ένδεχομένως νόημα να δοκιμαστούν παράλληλες επιθετικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως για παράδειγμα ισχυρότερα αντιαιμοπεταλιακά, διπλοί συνδυασμοί αντιαιμοπεταλιακών για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ή συνδυασμοί αντιαιμοπεταλιακών με αντιπηκτικά φάρμακα.

Τελικά, τί έχει μεγαλύτερη σημασία; Το ποσοστό μείωσης, όπως υποστηρίζουν οι Άμερικανικές οδηγίες ή οι απόλυτες τιμές που επιτυγχάνονται, όπως υποστηρίζουν οι Ευρωπαϊκές; Οι μελέτες FOURIER και IMPROVE-IT φαίνεται ότι θα οδηγήσουν σύντομα στην αλλαγή των οδηγιών που έχουν δημοσιευθεί στην άλλη όχθη του Ατλαντικού, τόσο γιατί νέα χαμηλότερα όρια για την LDL-χοληστερίνη φαίνεται ότι θα είναι η λογική επιλογή και όχι μόνο η μείωση κατά 50% στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, όσο και γιατί ο στόχος αυτός δεν θα είναι απαραίτητο να επιτυγχάνεται μόνο με τις στατίνες αλλά και με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα.

Ένα άλλο πολύ ενδιαφέρον μήνυμα της μελέτης είναι τα στοιχεία για την ασφάλεια τόσο του συγκεκριμένου φαρμάκου όσο και της μείωσης της LDL-χοληστερίνης σε πολύ χαμηλές τιμές. Δεν διαπιστώθηκαν αύξησεις ούτε στα ποσοστά νεοεμφανιζόμενου διαβήτη, ούτε στον καταρράκτη, ούτε στις μυαλγίες, ούτε στις νευρογνομιακές διαταραχές. Βέβαια, ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των 26 μηνών είναι μάλλον μικρός ώστε να τεκμηριωθεί και το θέμα της μακροχρόνιας ασφάλειας. Είναι, άραγε, εξίσου ασφαλές να ζει κάποιος με τόσο χαμηλά επίπεδα LDL-χοληστερίνης για δέκα χρόνια ή και παραπάνω; Δεν μπορεί κάποιος να αγνοήσει το βραχύ διάστημα της παρακολούθησης στη μελέτη FOURIER, όπως δεν μπορεί να αγνοήσει και το γεγονός ότι οι καμπύλες Kaplan Meier, τόσο για το πρωτογενές όσο και για το δευτερογενές τελικό σημείο, δείχνουν να διαχωρίζονται όλο και περισσότερο με την πάροδο του χρόνου, αφήνοντας υποσχέσεις για ακόμη μεγαλύτερο μελλοντικό όφελος. Άλλωστε αυτό είναι και το λογικό με βάση την παθοφυσιολογική γνώση του μηχανισμού δράσης της LDL-χοληστερίνης στις αρτηρίες, όπως λογική είναι και η ανησυχία για την εμφάνιση διαβήτη ή νευρογνομιακών διαταραχών μετά από χρόνια σε πολύ

χαμηλές τιμές LDL-χοληστερίνης. Πάντως, αρκετά καθησυχαστικά είναι τα στοιχεία από την ανάλυση της μελέτης IMPROVE-IT για τους ασθενείς με τιμές LDL-χοληστερίνης 30-50 mg/dl, που δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα 7 χρόνια που κράτησε η μελέτη, όπως και τα θετικά στοιχεία ασφαλείας από τα 4 χρόνια παρακολούθησης των άλλων μελετών της έβλοκοκουμάμπης και της αλιροκουμάμπης.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι αναστολείς του PCSK9 αποτελούν μια πολύ σημαντική εξέλιξη στον τομέα της υπολιπιδαιμικής αγωγής και της αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Όμως, το ιδιαίτερα υψηλό κόστος τους καθιστά απαγορευτική τη χρήση τους σε όλους τους ασθενείς με τα χαρακτηριστικά της μελέτης FOURIER. Δυστυχώς, δεν είναι δυνατόν να πληρώσουμε ούτε ως πρόσωπα, ούτε ως σύστημα υγείας χιλιάδες ευρώ ετησίως για να μειώσουμε κατά 1-2% τα μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια, όσο πολύτιμη και αν είναι η υγεία μας αλλά και η ζωή μας! Μπορούμε όμως και πρέπει να τα χρησιμοποιήσουμε με σύνεση στους ασθενείς εκείνους με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, που παρά τη βέλτιστη υπολιπιδαιμική αγωγή παραμένουν αρκετά μακριά από τους στόχους της LDL-χοληστερίνης.



«Βάζο με λουλούδια πάνω σε τραπέζι»

*Paul Cézanne*