

Νεότερες δημοσιεύσεις στην καρδιολογία

Χριστίνα Χ. Χρυσοχόου

Έπιμελήτρια Α', Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ίατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας,
"Ίπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

Σε πρόσφατο τεύχος του New England Journal of Medicine δημοσιεύθηκε η μελέτη **CASTLE-HF**. Μέχρι τώρα τα επιστημονικά δεδομένα δεν είχαν αναδείξει υπεροχή της φαρμακευτικής διατήρησης σε φλεβοκομβικό ρυθμό έναντι της ρύθμισης της καρδιακής συχνότητας ασθενών με συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και καρδιακής ανεπάρκειας, έτσι οι έρευνήτες της μελέτης CASTLE-AF εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της διακαθετηριακής κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συμπτωματική παροξυσμική ή εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή, που δεν ανέχτηκαν ή δεν είχαν επιτυχή διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού με την χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων, στην εμφάνιση θανατηφόρων και μη συμβαμάτων. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, άνοικτου τύπου, τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου συμπεριλήφθησαν 179 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή στο σκέλος της διακαθετηριακής κατάλυσης και 184 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στο σκέλος της φαρμακευτικής ρύθμισης της καρδιακής συχνότητας ή διατήρησης σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε κλινικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA II-IV, με κλάσμα εξώθησης άριστερης κοιλίας $\leq 35\%$, υπό μέγιστη άνεκτη άγωγή για την καρδιακή ανεπάρκεια, έχοντας όλοι εμφυτευμένη άπινιδωτική συσκευή με δυνατότητα καθημερινής παρακολούθησης έγγραφων. Μετά από μια μέση χρονική παρακολούθηση 37,8 μηνών, το πρωτο-

γενές καταληκτικό σημείο (θάνατος και επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια) καταγράφηκε σε λιγότερους ασθενείς στην ομάδα της παρέμβασης (51 ασθενείς) από την ομάδα της φαρμακευτικής άγωγής (82 ασθενείς) με σημαντική στατιστική ισχύ. Σημαντικά λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα της παρέμβασης κατέληξαν από διάφορα αίτια (13,4% έναντι 25%), νοσηλεύτηκαν για επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας (20,7% έναντι 35,9%) ή κατέληξαν από καρδιαγγειακό αίτιο (11,2% έναντι 22,3%), σε σύγκριση με την ομάδα της φαρμακευτικής άγωγής. Φαίνεται, για πρώτη φορά, σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, η έπαιμβατική κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής να σχετίζεται σε σημαντικά λιγότερα θανατηφόρα και μη επεισόδια, σε σύγκριση με την φαρμακευτική άγωγή. Κάποιες παρατηρήσεις από την μελέτη αφορούν στην υποανάλυση ομάδων, όπου φαίνεται ότι η διακαθετηριακή κατάλυση είχε ουδέτερο αποτέλεσμα σε γυναίκες, διαβητικούς ασθενείς, σε μη υπέρτασικούς ασθενείς, σε όσους λάμβαναν αμιωδαρόνη ή δακτυλίτιδα και σε όσους δεν λάμβαναν β-αποκλειστή. Επίσης ήταν ουδέτερο το αποτέλεσμα σε ασθενείς με μη ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια, σε όσους βρισκόνταν σε προχωρημένο κλινικό στάδιο III κατά NYHA και εμφάνιζαν κλάσμα εξώθησης $< 25\%$. Χρειάστηκε επαναληπτική κατάλυση σε χρονικό διάστημα 427 ± 354 ημέρες σε 37 ασθενείς (ποσοστό 24,5%). Σημαντικές παρατηρήσεις είναι επίσης η

σημαντική μέση αύξηση στο κλάσμα έξωθησης της άριστερης κοιλίας στην ομάδα της κατάλυσης (8% έναντι 0,2% της ομάδας της φαρμακευτικής αγωγής). Όσον αφορά στην διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, αυτή επιτεύχθηκε σε 63,1% των ασθενών στην ομάδα κατάλυσης και στο 21,7% στην ομάδα συνήθους αγωγής. Όσον αφορά στις επιπλοκές, 3 ασθενείς στην ομάδα κατάλυσης εμφάνισαν περικαρδιακή συλλογή, εκ των οποίων ο ένας χρειάστηκε περικαρδιοκέντηση, 3 εμφάνισαν αίμορραγία στο σημείο της παρακέντησης και ένας παρουσίασε ασυμπτωματική στένωση πνευμονικής φλέβας. Η μελέτη CASTLE-HF πρόκειται, συμπερασματικά, για μιὰ μελέτη που αναδεικνύει την επεμβατική κατάλυση της συμπτωματικής κολπικής μαρμαρυγής ως μιὰ σημαντική θεραπευτική απόφαση για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αν και τὰ ιδανικά χαρακτηριστικά, των ασθενών εκείνων που θα ωφεληθούν περισσότερο, αναμένονται να αποσαφηνιστούν.

Στο Journal of American Medical Association (JAMA) δημοσιεύθηκε η **μελέτη SECURE-PCI**. Οί έρευνητές τυχαιοποίησαν 4.197 ασθενείς, μέσης ηλικίας 62 ετών, 25,9% γυναίκες, με όξιο στεφανιαίο σύνδρομο, από 58 κέντρα της Βραζιλίας, οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε αγγειοπλαστική, σε δόση φόρτισης 80 mg ατορβαστατίνης ή εικονικού φαρμάκου και κατόπιν 40 mg ατορβαστατίνης για τὶς ακόλουθες 30 ἡμέρες. Τὸ πρωτογενὲς καταληκτικὸ σημεῖο, πὸ ἦταν ἡ συχνότητα μείζονων καρδιαγγειακῶν ἐπεισοδίων (ὀλικὴ θνητότητα, μὴ θανατηφόρο ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου, μὴ θανατηφόρο ἀγγειακὸ ἐγκεφαλικὸ ἐπιδόδιο καὶ μὴ προγραμματισμένη στεφανιαία ἐπαναιμάτωση, καταγράφηκε στὸ 6,2% τῶν ασθενῶν τῆς ομάδας παρέμβασης, σὲ σύγκριση μὲ τὸ 7,1% τῆς ομάδας εικονικῆς φόρτισης φαρμάκου, χωρὶς στατιστικὴ σημαντικότητα. Ἡ μελέτη θεωρήθηκε ὅτι παρουσίασε οὐδέτερα ἀποτελέσματα ἀπὸ τὴν χρῆση δόσης φόρτισης ατορβαστατίνης σὲ ασθενεῖς πὸν θὰ ὑποβληθοῦν σὲ στεφανιαία ἀγγειοπλαστικὴ μετὰ ἀπὸ ὄξιο στεφανιαῖο ἐπιδόδιο, ἀλλὰ μπορεῖ νὰ ὑπάρχει σὲ μελλοντικὴ μελέτη κάποιον κλινικὸ ὄφελος.

Ἡ **μελέτη MOMENTUM 3** δημοσιεύθηκε στὸ New England Journal of Medicine καὶ παρουσίασε μείωση στὴν ἐμφάνιση ἀγγειακῶν ἐγκεφα-

λικῶν ἐπεισοδίων σὲ ἀσθενεῖς μὲ τελικοῦ σταδίου καρδιακὴ ανεπάρκεια, πὸν ὑποβλήθηκαν σὲ ἐμφύτευση ἀντλίας ὑποβοήθησης τῆς ἀριστερῆς κοιλίας HeartMate 3, στὰ δύο χρόνια παρακολούθησης. Ἡ HeartMate 3 λειτουργεῖ μὲ τὴ χρῆση μαγνητικῆς ἰσχύος, ἔχει εὐρὴα στόμια ροῆς αἵματος γιὰ νὰ μειώνεται ἡ τοιχωματικὴ τάση, ἡ στροβιλώδης ροὴ καὶ ἡ δημιουργία θρόμβων, καὶ παράγει ἕναν ἐσωτερικὸ παλμό, ὥστε νὰ μειώνεται ἡ στάση αἵματος. Ἡ μελέτη συμπεριέλαβε 1.028 ἀσθενεῖς μὲ NYHA III B ἢ IV, ἀπὸ 69 κέντρα τῶν ΗΠΑ, οἱ ὁποῖοι τυχαιοποιήθηκαν σὲ χειρουργικὴ ἐμφύτευση ἀντλίας HeartMate 3 ἢ HeartMate II. Τὸ πρωτογενὲς καταληκτικὸ σημεῖο ἦταν ἡ διαιτητικὴ ἐπιβίωση, χωρὶς συμπτωματικὸ ἔμφραγμα ἢ ἀνάγκη ἐπανεπέμβασης γιὰ ἀπομάκρυνση μὴ λειτουργικῆς συσκευῆς. Σὲ 366 άτομα, πὸν συμπλήρωσαν τὴν διαιτητικὴ παρακολούθηση, ἡ ἐπιβίωση ἐλεύθερη συμβαμάτων ἦταν 82,8% στὴν HeartMate 3 ἔναντι 76,2% στὴν HeartMate II, ἡ ὁποία ἦταν μὴ στατιστικὰ σημαντικὴ. Δὲν χρειάστηκε ἐπανεπέμβαση σὲ σημαντικὰ μεγαλύτερο ποσοστὸ ἀσθενῶν στὴν HeartMate 3 (94,8%) ἔναντι 83% τῆς HeartMate II. Φαίνεται ὅτι τὸ συνολικὸ ποσοστὸ ἐμφράκτων εἶναι τὸ μικρότερον πὸν ἔχει καταγραφεῖ ἕως σήμερον σὲ διαιτητικὴ παρακολούθηση μελέτης ἐμφύτευσης ἀντλίας ὑποβοήθησης ἀριστερῆς κοιλίας.

Ἡ **μελέτη COMPASS** συγκέντρωσε πάλι τὸ ἐνδιαφέρον τῶν ἐρευνητῶν μὲ νέα δημοσίευση στὸ JACC, ὅπου φαίνεται ὁ συνδυασμὸς ἀσπιρίνης μὲ χαμηλὴ δόση rivaroxaban νὰ μειώνει τὴν ἐμφάνιση σοβαρῶν καρδιαγγειακῶν ἐπεισοδίων ἀλλὰ καὶ ἀγγειακῶν ἐπεισοδίων ἄκρων σὲ ἀσθενεῖς μὲ περιφερικὴ ἀρτηριοπάθεια. Στὴ νέα αὐτὴ ἀνάλυση μελετήθηκαν 6.391 ἀσθενεῖς μὲ περιφερικὴ ἀποφρακτικὴ ἀρτηριοπάθεια, πὸν τυχαιοποιήθηκαν στὸν συνδυασμὸ rivaroxaban 2,5 mg δυὸ φορὲς ἡμερησίως μὲ ἀσπιρίνη, ἢ σὲ ἀσπιρίνη μόνον, ἢ σὲ rivaroxaban μόνον. Οἱ ἐρευνητῆς παρατήρησαν, ὅτι οἱ ἀνεξάρτητοι προγνωστικοὶ δείκτες ἀγγειακῶν συμβαμάτων ἦταν τὸ ἱστορικὸ προηγηθεῖσας ἐπέμβασης ἐπαναιμάτωσης ἢ ἀγγειοπλαστικῆς ἄκρων, ἡ παρουσία συμπτωμάτων ἰσχυμίας ἄκρων καὶ ἡ τυχαιοποίηση στὸ σκέλος τῆς ἀσπιρίνης, ἐνῶ ἡ παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, τὸ γυναικεῖον φύλον, τὸ κάπνισμα καὶ ἡ παρουσία στεφανιαίας νόσου δὲν ἀποτελοῦσαν ἀνεξάρτητους προγνωστικοὺς παράγοντες. Φαίνεται

ὅτι σὲ σύγκριση μὲ τὴν χορήγηση μόνο ἀσπιρίνης, ὁ συνδυασμὸς ἀσπιρίνης μὲ ριναροξαβάν μειώσε τὴν πιθανότητα ἐμφάνισης ἀγγειακῶν ἐπιπλοκῶν κατὰ 43%, ἀνάγκης ἐπεμβάσεων κατὰ 24% καὶ ὀλικῆς ἀγγειακῆς ἀκρωτηριαστικῆς ἐπέμβασης κατὰ 58%. Ἐπίσης, ἐνῶ ἡ θνητότητα δὲν μεταβλήθηκε μετὰ τὴν ἐμφάνιση ἀγγειακῆς ἐπιπλοκῆς στὴν ομάδα ἀσθενῶν ποὺ ἔλαβε τὸ συνδυασμὸ ριναροξαβάν καὶ ἀσπιρίνης, στὴν ομάδα ἀσθενῶν ποὺ ἔλαβαν ἀσπιρίνη ἦταν αὐξημένη κατὰ 6 φορὲς περισσότερο μετὰ τὴν ἐμφάνιση ἀγγειακῆς ἐπιπλοκῆς.

Στὸ τελευταῖο τεύχος τοῦ JAMA Cardiology δημοσιεύθηκε **μελέτη σὲ πληθυσμὸ 10.023 ἀσθενῶν μὲ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος ἐξώθησης** (κλάσμα ἐξώθησης ἀριστερῆς κοιλίας $\geq 45\%$), οἱ ὁποῖοι ὑποβλήθηκαν σὲ δεξιὸ καθετηριασμὸ καρδιάς. Οἱ ἀσθενεῖς κατηγοριοποιήθηκαν ὡς μὴ ἔχοντες πνευμονικὴ ὑπέρταση, σὲ ἔχοντες προ-τριχοειδικὴ καὶ σὲ ἔχοντες μετα-τριχοειδικὴ πνευμονικὴ ὑπέρταση. Μετρήθηκε ἡ διαπνευμονικὴ κλίση πίεσης, οἱ πνευμονικὲς ἀντιστάσεις καὶ ἡ διαστολικὴ κλίση πίεσης. Ἡ μέση ἡλικία τῶν ἐξεταζόμενων ἦταν τὰ 65 ἔτη. Ἀπὸ τοὺς 10.023 ἀσθενεῖς, οἱ 2.587 εἶχαν πνευμονικὴ ὑπέρταση μὲ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος ἐξώθησης (HFpEF). Ἡ θνητότητα ἦταν 23,6% στὸ πρῶτο ἔτος καὶ 48,2% στὴν 5ετία. Ἡ συχνότητα τῆς προτριχοειδικῆς πνευμονικῆς ὑπέρτασης, μὲ βάση τὴν διαπνευμονικὴ κλίση πίεσης $>12\text{mmHg}$, τὴν διαστολικὴ κλίση πίεσης $>7\text{mmHg}$ καὶ τὶς πνευμονικὲς ἀντιστάσεις $>3\text{ woods}$, ἦταν 12,6%, 3,5% καὶ 8,8%, ἀντίστοιχα. Οἱ τιμὲς αὐτὲς ἦσαν καὶ ἰσχυροὶ προγνωστικοὶ δείκτες αὐξημένης ὀλικῆς θνητότητας καὶ ἐπανανοσηλειῶν γιὰ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια. Ἡ μελέτη αὐτὴ ἀναδεικνύει, ὅτι ἡ παρουσία προτριχοειδικῆς πνευμονικῆς ὑπέρτασης μεταβάλλει δυσμενῶς τὴν κλινικὴ πορεία ἀσθενῶν μὲ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος ἐξώθησης.

Βιβλιογραφία

1. Nassir F, Marrouche M.D., Johannes Brachmann, M.D., Dietrich Andresen, M.D., Jurgen Siebels, M.D., Lucas Boersma, M.D., Luc Jordaens, M.D., Bela Merkely, M.D., Evgeny Pokushalov, M.D., Prashanthan Sanders, M.D., Jochen Proff, B.S., Heribert Schunkert, M.D., Hildegard Christ, M.D., Jurgen Vogt, M.D., and Dietmar Bansch, M.D., for the CASTLE-AF Investigators. *N Engl J Medicine* 2018; 378(5).
2. Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, Santos RHN, Laranjeira LN, Egydio FM, Borges de Oliveira A, Dall Orto FTC, Beraldo de Andrade P, Bienert IRC, Bosso CE, Mangione A, Polanczyk A, Sousa AGMR, Kalil RAK, Santos LM, Sposito AC, Rech RL, Sousa ACS, Baldissera F, Nascimento BR, Giraldez RRCV, Cavalcanti AB, Pereira SB, Mattos A, Armaganijan LV, Guimaraes HP, Sousa JEMR, Alexander JH, Granger CB, Lopes RD; SECURE-PCI Investigators. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar 11. doi: 10.1001/jama.2018.2444.
3. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Brunns N, Lanius V, Connolly SJ, Yusuf S; COMPASS trial Investigators. Major Adverse Limb Events in Lower Extremity Peripheral Artery Disease: COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 7. pii: S0735-1097(18)33502-2.
4. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano A, Patel CB, Ewald A, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatooles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y; MOMENTUM 3 Investigators. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Mar 11. doi: 10.1056/NEJMoa1800866. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29526139.
5. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMACardiol*. 2018 Mar 14. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0128.