

Πρόσφατες σημαντικές δημοσιεύσεις σὲ περιοδικὰ κύρους

Πολυχρόνης Ε. Δηλαβέρης

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

Οί ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν διπλάσιο έως και τριπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από συνήθεις παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η στεφανιαία νόσος και η αρτηριακή υπέρταση. Όταν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια, εμφανίζουν πολύ δυσμενέστερη πορεία, συγκριτικά με τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που δεν έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Η παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας στους διαβητικούς ασθενείς είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει δυσμενείς δράσεις της υπεργλυκαιμίας, της υπερινσουλιναϊμίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και των μεταβολών στο μεταβολισμό των λιπιδίων στο μυοκάρδιο, όπως, επίσης, δυσλειτουργία του ένδοθηλίου και διαταραχές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Παρά την παρουσία πολλαπλών παραγόντων, που συμβάλλουν στην εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας στους διαβητικούς ασθενείς, η σύγχρονη θεραπεία της ακολουθεί παρόμοιες πρακτικές με τους μη-διαβητικούς ασθενείς, λόγω της απουσίας εξειδικευμένης θεραπείας για τους διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ένας προφανής, ειδικός για την πάθηση, θεραπευτικός στόχος θα μπορούσε να αποτελέσει η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στον διαβητικό ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια. Μεγάλες μελέτες παρατήρησης έδειξαν,

ότι η κακή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα σε ασθενείς του γυναικείου φύλου. Ωστόσο, οι πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να δείξουν βελτίωση στη νοσηρότητα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια, παρά τη βελτίωση στον γλυκαιμικό έλεγχο. Δύο πρόσφατα δημοσιευθείσες μελέτες με αναστολείς του sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) έδειξαν πολύ ένθαρρυντικά αποτελέσματα και εισηγούνται μία πιό ειδική για την πάθηση θεραπεία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose (**EMPA-REG OUTCOME**), που δημοσιεύθηκε το 2015, περιελάμβανε 7.020 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη empagliflozin ή εικονικού φαρμάκου, ενώ η μελέτη Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS), που δημοσιεύθηκε το 2017, περιελάμβανε 10.142 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη canagliflozin ή εικονικού φαρμάκου. Ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο περιλήφθηκαν, κατά προτίμηση, και στις δύο αυτές μελέτες. Ένα ικανό ποσοστό από τους ασθενείς των μελετών αυτών εμφάνισε καρδιακή ανεπάρκεια κατά την τυχαιοποίηση (10,1% στην EMPA-REG OUTCOME και 14,4% στην CANVAS).

Έπιπλέον, όλοι οι ασθενείς στην EMPA-REG OUTCOME είχαν τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο: στεφανιαία νόσο (75%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (47%), προηγηθείσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη (25%), αγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο (23%) και περιφερική αρτηριακή νόσο (21%). Στην μελέτη CANVAS, η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου ήταν 72%, και περιελάμβανε στεφανιαία νόσο (56%), αγγειακό έγκεφαλικό επεισόδιο (19%) και περιφερική αρτηριοπάθεια (21%). Τόσο η EMPA-REG OUTCOME όσο και η CANVAS ανέφεραν την παρουσία ύψηλων ποσοστών καρδιακής ανεπάρκειας, κατά την αρχική αξιολόγηση, που μειώθηκαν σημαντικά με τη θεραπεία (35% και 33%, αντίστοιχα). Το γεγονός αυτό καταδεικνύει, ότι οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν την πρώτη κατηγορία υπογλυκαιμικών φαρμάκων, που μπορούν να μειώνουν τον κίνδυνο να εμφανιστεί καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Λόγω της κακής πρόγνωσης που εμφανίζουν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια, είναι πολύ σημαντικό να κατανοήσουμε πώς προλαμβάνεται ή εμφάνιση της καρδιακής ανεπάρκειας στους διαβητικούς ασθενείς και ποιοι από τους τελευταίους έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να ωφεληθούν από τους αναστολείς SGLT-2.¹

Στην ερώτηση, εάν υπάρχουν διαφορές στη σχέση ανάμεσα στη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο και της 24ωρης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης με την συνολική και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, έρχεται να απαντήσει μία πρόσφατη δημοσίευση στο N Engl J Med.² Οι συγγραφείς ανέλυσαν δεδομένα από μία μεγάλη, πολυκεντρική και σε έθνικ έπίπεδο καταγραφή, στην οποία περιλαμβάνονταν 63.910 άτομα. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο και η 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση εξετάστηκαν στις ακόλουθες κατηγορίες ασθενών: με έμμενουσα αρτηριακή υπέρταση (αύξιμες τόσο η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο όσο και η 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση), με υπέρταση «της λευκής μπλούζας» (αύξιμη η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο και φυσιολογική η 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση), με συγκαλυμμένη υπέρταση (φυσιολογική η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο και αύξιμη η 24ωρη περιπατητι-

κή αρτηριακή πίεση) και, τέλος, με φυσιολογική αρτηριακή πίεση τόσο στο γραφείο όσο και στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή. Από το σύνολο των ασθενών, 58% ήταν άνδρες, ενώ η μέση ηλικία ήταν 57 και 67 έτη, αντίστοιχα, για αυτούς που έζησαν ή πέθαναν κατά τα 4,7, κατά μέσο όρο, έτη της παρακολούθησης. Η μέση αρτηριακή πίεση στο γραφείο ήταν 149/87mm Hg, η μέση αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν 132/80mm Hg και η μέση 24ωρη αρτηριακή πίεση ήταν 129/77mm Hg. Οι υποκατηγορίες των ασθενών ήταν: νορμοτασικοί 6,6%, με υπέρταση της λευκής μπλούζας 27,7%, συγκαλυμμένη υπέρταση 8,4% και μόνιμη υπέρταση 46,8%. Συνολικά 3.808 ασθενείς πέθαναν από κάθε αίτια, ενώ 1.295 ασθενείς πέθαναν από καρδιαγγειακά αίτια. Σε ένα στατιστικό μοντέλο στο οποίο περιλαμβάνονται τόσο η μέτρηση της 24ωρης αρτηριακής πίεσης όσο και η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο, η πρώτη σχετιζόταν ισχυρότερα με την όλικη θνησιμότητα, συγκριτικά με τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο. Η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, την παρουσία παχυσαρκίας, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου και την χορήγηση αντιπερτασικής θεραπείας. Η συγκαλυμμένη υπέρταση σχετιζόταν ισχυρότερα με την όλικη θνησιμότητα, συγκριτικά με τη μόνιμη υπέρταση ή την υπέρταση της λευκής μπλούζας. Οι συσχετίσεις που άφοροῦσαν στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν ανάλογες με εκείνες της όλικης θνησιμότητας. Συμπερασματικά, οι μετρήσεις της περιπατητικής 24ωρης αρτηριακής πίεσης αποτελούν ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη όλικης και καρδιαγγειακής θνησιμότητας από τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο. Η υπέρταση της λευκής μπλούζας δεν είναι άθωα, ενώ η συγκαλυμμένη υπέρταση συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου, συγκριτικά με τη μόνιμη υπέρταση. Τα αποτελέσματα από αυτό το μεγάλο Ίσπανικό μητρικό καταγραφής ασθενών, με 24ωρη περιπατητική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, αναμένεται να ενισχύσουν το ρόλο της 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης στην αρχική αξιολόγηση και περαιτέρω αντιμετώπιση των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση.

Ο κίνδυνος αίφνιδιου και/ή άρρυθμικού θανάτου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, που έχουν

κλάσμα έξωθησης της άριστερης κοιλίας (ΚΕΑΚ) >35%, αποτελεί συχνό κλινικό έρώτημα. Σε μία πρόσφατη προοπτική, πολυκεντρική μελέτη³ αξιολογήθηκαν 5.761 ασθενείς (μέσης ηλικίας 64 ετών, μέσο ΚΕΑΚ 52%) με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και ΚΕΑΚ > 35% ή καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου I κατά NYHA και ΚΕΑΚ >30%. Η συνολική επίπτωση του αίφνιδιου καρδιακού θανάτου στους 3,9 μήνες παρακολούθησης ήταν 2,1% (ετήσια επίπτωση 0,53%), συγκριτικά με την 7,7% επίπτωση των μη-άρρυθμικών θανάτων. Διαπιστώθηκε η παρουσία αντίστροφης συσχέτισης ανάμεσα στο ΚΕΑΚ και τον κίνδυνο για αίφνιδιο θάνατο. Η επίπτωση του αίφνιδιου καρδιακού θανάτου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΚΕΑΚ 30-40% (4,9%) και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III/IV (5,1%), ενώ ήταν η χαμηλότερη (1%) στους ασθενείς με ΚΕΑΚ >60%. Το ποσοστό των θανάτων που ήταν αίφνιδιοι / άρρυθμικής αιτιολογίας ήταν μεγαλύτερο (49%) στους ασθενείς με ηλικία <60 ετών και μικρότερο (14%) στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II κατά NYHA. Έπομένως, στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, χωρίς σοβαρή δυσλειτουργία της άριστερης κοιλίας, ο αίφνιδιος / άρρυθμικός θάνατος είναι υπεύθυνος για το 20% του συνόλου των θανάτων. Ανάλογα με το ΚΕΑΚ, την ηλικία και το λειτουργικό στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας ή επίπτωση του αίφνιδιου καρδιακού θανάτου μπορεί να φθάσει περίπου στο 5%/έτος. Η χαμηλή συνολικά επίπτωση του αίφνιδιου καρδιακού θανάτου, στην παρούσα μελέτη, υποστηρίζει τη διατήρηση της δυσλειτουργίας της άριστερης κοιλίας ως κριτήριο για την επιλογή υποψήφιων ασθενών για πρωτογενή πρόληψη του αίφνιδιου καρδιακού θανάτου με την τοποθέτηση ενός άπινιδωτή. Ωστόσο, η μελέτη επισημαίνει την αξία που έχει ή επιπρόσθετη διαστρωμάτωση του κινδύνου για αίφνιδιο καρδιακό θάνατο, στους θεωρούμενους ως χαμηλού κινδύνου ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ο κίνδυνος για αίφνιδιο καρδιακό θάνατο μπορεί να προσεγγίσει το 5,1%/έτος σε αυτούς τους ασθενείς, που πλησιάζει το επίπεδο του κινδύνου στο οποίο η εμφύτευση ενός άπινιδωτή έχει θετική σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας.

Σε μία πρόσφατη δημοσίευση στο *Circulation*,⁴ αναλύθηκαν δεδομένα από τη Jackson Heart

Study, που αφορούσαν σε έγχρωμους καπνιστές. Αυτοί που δεν είχαν ποτέ καπνίσει συγκρίθηκαν με τρέχοντες καπνιστές, και πρώην καπνιστές μεταξύ ατόμων που δεν είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας κατά την άρχική αξιολόγηση. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε μη-καπνιστές, τρέχοντες καπνιστές και πρώην καπνιστές, ενώ αξιολογήθηκαν η δομή και η λειτουργία της άριστερης κοιλίας με μαγνητική τομογραφία της καρδιάς, Β-νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) και κλινική εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Συνολικά 4.129 άτομα περιλήφθηκαν στη μελέτη αυτή (2.884 μη-καπνιστές, 503 τρέχοντες καπνιστές και 742 πρώην καπνιστές). Η μέση ηλικία των ατόμων αυτών ήταν 54 έτη και 63% ήταν γυναίκες. Μαγνητική τομογραφία της καρδιάς έγινε σε 1.092 άτομα, επίπεδα BNP μετρήθηκαν σε 3.325 άτομα, ενώ υπήρχαν κλινικά δεδομένα για την παρουσία ή μη καρδιακής ανεπάρκειας σε 3.633 άτομα. Οι τρέχοντες καπνιστές εμφάνιζαν μεγαλύτερες τιμές στο μέσο δείκτη μάζας της άριστερης κοιλίας, συγκριτικά με τους μη-καπνιστές. Η κατάσταση του καπνίσματος, ή βαρύτητα και η διάρκεια σχετίζονταν με μεγαλύτερες μέσες τιμές BNP. Στο μέσο χρόνο παρακολούθησης των 8 ετών, υπήρξαν 147 νοσηλείες για πρωτο-εμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Μετά τη διόρθωση για τους συνήθεις παράγοντες κινδύνου και την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, το τρέχον κάπνισμα (με σχετικό κίνδυνο 2,82; 95% όρια αξιοπιστίας, 1,71-4,64), ή βαρύτητα του καπνίσματος στους τρέχοντες καπνιστές (≥ 20 τσιγάρα ήμερησίως: σχετικός κίνδυνος, 3,48; 95% όρια αξιοπιστίας, 1,65-7,32), ή διάρκεια του καπνίσματος στους καπνιστές (≥ 15 πακέτα-έτη: σχετικός κίνδυνος, 2,06; 95% όρια αξιοπιστίας, 1,29-3,3) σχετίζονταν, με στατιστικά σημαντικό τρόπο, με τη νοσηρότητα για πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, συγκριτικά με τους μη-καπνιστές. Έπομένως, το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για υπερχροφία της άριστερης κοιλίας, συστολική δυσλειτουργία και πρωτο-εμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμα και αφού ληφθούν υπ' όψιν οι επιδράσεις του καπνίσματος στη στεφανιαία νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Swoboda PP, Plein S. Heart failure in Diabetic patients. *Eur Heart J.* 2018 May 21;39(20):1755-1757.

2. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodríguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018 Apr 19;378(16):1509-1520.
3. Chatterjee NA, Moorthy MV, Pester J, Schaefer A, Panicker GK, Narula D, Lee DC, Kadish A, Cook NR, Albert CM for the PRE-DETERMINE Study Group. Sudden Death in Patients With Coronary Heart Disease Without Severe Systolic Dysfunction. *JAMA Cardiol*. 2018;May 2[Epub ahead of print].
4. Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ, White WB, Blaha MJ, DeFilippis AP, Fox ER, Rodriguez CJ, Keith RJ, Benjamin EJ, Butler J, Bhatnagar A, Robertson RM, Winniford MD, Correa A, Hall ME. Cigarette Smoking and Incident Heart Failure: Insights From the Jackson Heart Study. *Circulation*. 2018 Apr 16. [Epub ahead of print].



«Το ασυγύριστο τραπέζι»

Igor Grabar