

Πρόσφατες σημαντικές δημοσιεύσεις σε περιοδικά κύρους

➡ Χρήστος-Κωνσταντίνος Κ. Αντωνίου

Ειδικεύομενος Καρδιολογίας, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

Πολυχρόνης Ε. Δηλαβέρης

Διευθυντής ΕΣΥ, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

1. Ο ρόλος της Μη-HDL (nHDL) χοληστερόλης στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. **Application of Non-HDL Cholesterol for Population-Based Cardiovascular Risk Stratification: Results From the Multinational Cardiovascular Risk Consortium.** *Lancet 2019;Dec 3:[Epub ahead of print]*.

Ερωτήματα μελέτης: Πώς το φάσμα συγκεντρώσεων στο αίμα των μη-υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (nHDL) επηρεάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο;

Μέθοδοι: Δεδομένα από την Πολυεθνική Βάση Καρδιαγγειακού Κινδύνου (Multinational Cardiovascular Risk Consortium), προερχόμενα από 19 χώρες της Ευρώπης, την Αυστραλία και τη Βόρειο Αμερική, χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη για την εκτίμηση του κινδύνου και την εξαγωγή μοντέλου πρόγνωσης. Μόνο άτομα χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (KAN) και με αξιόπιστα δεδομένα έκβασης περιελήφθησαν στη μελέτη. Το πρωτογενές σύμπλοκο, καταληκτικό σημείο της αθηροσκληρωτικής ΚΑΝ, ορίστηκε ως η επέλευση συμβάματος στεφανιαίας νόσου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Πραγματοποιήθηκαν πολυπαραγοντικές αναλύσεις, διαστρωματοποιημένες ανά φύλο, χρησιμοποιώντας τις κατηγορίες nHDL χοληστερόλης,

σύμφωνα με τα επιθυμητά επίπεδα κατά τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, προσαρμοσμένες για ηλικία, φύλο, σειρά ασθενών και κλασικούς τροποποιήσιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Με τη χρήση σχεδιασμού εξαγωγής και επιβεβαίωσης του μοντέλου πρόγνωσης (derivation and validation design), δημιουργήθηκε ένα εργαλείο εκτίμησης καρδιαγγειακών συμβαμάτων μέχρι την ηλικία των 75 ετών, με μεταβλητές την ηλικία, το φύλο και τους παράγοντες κινδύνου, καθώς και η επακόλουθη μείωση του κινδύνου εάν τα επίπεδα nHDL χοληστερόλης μειώνονταν κατά 50%.

Αποτελέσματα: Εκ των 524.444 ατόμων, στις 44 σειρές της Βάσης, 398.846 από 38 σειρές επελέγησαν για συμπερίληψη στη μελέτη [184.055 (48,7%) θήλεις, διάμεση ηλικία 51 έτη (διατεταρτημοριακό εύρος 40,7-59,7 έτη)]. Εξ αυτών, 199.415 ενετάχθησαν στην σειρά εξαγωγής [91.786 (48,4%) θήλεις] και 199.431 [92.269 (49,1%) θήλεις] στη σειρά επιβεβαίωσης του μοντέλου. Κατά τη διάρκεια μέγιστης διάρκειας παρακολούθησης 43,6 ετών (διάμεση 13,5 έτη, διατεταρτημοριακό εύρος 7,0–20,1), σημειώθηκαν 54.542 καρδιαγγειακά καταληκτικά συμβάματα. Η ανάλυση των καμπυλών επίπτωσης ανέδειξε προοδευτικά αυξανόμενη τριακονταετή επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, με την αύξηση της nHDL χοληστερόλης (από 7,7% για επίπεδα nHDL <2,6 mmol/L σε 33,7% για

επίπεδα $\geq 5,7$ mmol/L στους θήλεις και από 12,8% σε 43,6% στους άρρενες, $p < 0,0001$). Η πολυπαραγοντική προσαρμοσμένη ανάλυση επιβίωσης κατά Cox, με επίπεδο αναφοράς nHDL τα $< 2,6$ mmol/L, έδειξε μία προοδευτική αύξηση στη συσχέτιση επιπέδων αυτής και καρδιαγγειακής νόσου για αμφότερα τα φύλα (από σχετικό κίνδυνο 1,1, 95% όρια αξιοπιστίας 1,0-1,3 για nHDL 2,6- $< 3,7$ mmol/L σε 1,9, 95% όρια αξιοπιστίας 1,6-2,2 για επίπεδα $\geq 5,7$ mmol/L στους θήλεις και από 1,1, 95% όρια αξιοπιστίας 1,0-1,3 σε 2,3, 95% όρια αξιοπιστίας 2,0-2,5 στους άρρενες, για τα αντίστοιχα επίπεδα). Το εξαχθέν μοντέλο επέτρεψε την εκτίμηση της πιθανότητας επέλευσης καρδιαγγειακού συμβάματος, που σχετιζόταν ειδικά με τα επίπεδα της nHDL με υψηλή αναπαραγωγικότητα στις σειρές εξαγωγής και επιβεβαίωσης. Μείωση κατά 50% των συγκεντρώσεων nHDL χοληστερόλης σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος μέχρι την ηλικία των 75 ετών και η μείωση ήταν μεγαλύτερη, όταν οι συγκεντρώσεις μειώθηκαν σε μικρότερη ηλικία.

Συμπεράσματα: Η συγκέντρωση της nHDL χοληστερόλης στο αίμα σχετίζεται ισχυρά με τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής ΚΑΝ. Η παρούσα μελέτη παρέχει ένα απλό εργαλείο για την εξατομικευμένη εκτίμηση μακροπρόθεσμου κινδύνου, καθώς και την εκτίμηση οφέλους από τις αντι-υπερλιπιδαιμικές θεραπείες. Οι συγγραφείς συνμπεράναν, ότι αυτά τα δεδομένα θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν στην καλύτερη επικοινωνία μεταξύ θεράποντος ιατρού και ασθενούς, αναφορικά με τις στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης.

Προοπτική: Οι συγκεντρώσεις της nHDL και της χοληστερόλης, σε χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL), είναι αποδεδειγμένοι αιτιολογικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και συνιστούν σημαντικό μέρος της πρόγνωσης αυτού στο γενικό πληθυσμό. Η μελέτη αυτή προσφέρει μία πλήρη ανάλυση του μακροπρόθεσμου καρδιαγγειακού κινδύνου, αποδοτέου στην nHDL χοληστερόλη, και παρέχει ένα εργαλείο για την εύκολη εκτίμηση των πιθανοτήτων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την επίδραση επ' αυτού της μεταβολής των επιπέδων nHDL. Η χρήση μίας σύγχρονης, πολυεθνικής, βασιζόμενης στον πληθυσμό βάσης δεδομένων

δημιουργεί ένα μοντέλο εφαρμόσιμο σε ευρύ φάσμα του πληθυσμού των ασθενών. Η απεικόνιση του μοντέλου κινδύνου, δίκην ρουλέτας μπορεί να βοηθήσει στις συζητήσεις ιατρού – ασθενούς, εμφανίζοντας τους παράγοντες κινδύνου, ως αυτό που πραγματικά είναι: πιθανοκρατικοί.

2. Παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις σε εμφυτεύσιμες καρδιακές ηλεκτρονικές συσκευές (Cardiac Implantable Electronic Devices – CIEDs).

Birnie DH, Wang J, Alings M, et al. **Risk Factors for Infections Involving Cardiac Implanted Electronic Devices.** *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2845-2854.

Ερωτήματα μελέτης: Ποιοί είναι οι παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση καρδιακών ηλεκτρονικών συσκευών (CIEDs);

Μέθοδοι: Αναδρομική ανάλυση δεδομένων από 19.603 ασθενείς που εντάχθηκαν σε πολυκεντρική κλινική δοκιμή προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών κατά την εμφύτευση CIED [PADIT (Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial)]. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η νοσηλεία λόγω λοίμωξης της συσκευής εντός έτους από της επέμβασης. Αναγνωρίστηκαν οι παράγοντες κινδύνου, εξήχθη ένα score εκτίμησης κινδύνου.

Αποτελέσματα: Νοσηλεία λόγω λοίμωξης συσκευής συνέβη σε 177 ασθενείς (0,9%). Πέντε ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες αναγνωρίστηκαν: Ηλικία, αριθμός προηγηθεισών επεμβάσεων (OR 3,43 εάν ≥ 2), ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 30 ml/min (OR 1.45), ανοσοκαταστολή (OR 2.28) και είδος επέμβασης (OR 4.0 επί διόρθωσης/αναβάθμισης). Ένα score κινδύνου με τιμές από 0-15 αναπτύχθηκε βάσει αυτών των πέντε παραγόντων. Η επίπτωση λοίμωξης στους χαμηλού (score 0-4), ενδιάμεσου (5-6) και υψηλού κινδύνου ήταν 0,51%, 1,42% και 3,41%, αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Το score κινδύνου, που αναπτύχθηκε από αυτήν την εργασία, αναγνωρίζει τους ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης μετά εμφύτευση CIED.

Προοπτική: Πρέπει να σημειωθεί, ότι όλοι οι ασθενείς στη μελέτη PADIT έλαβαν προφυλακτική

αντιβιοτική θεραπεία είτε συμβατική με κεφαζολίνη, είτε πιο ισχυρή, με κεφαζολίνη συν βανκομυκίνη, πλύσεις της θήκης με βακιτρακίνη και μετεπεμβατική χορήγηση κεφαζολίνης επί διήμερο. Η επίπτωση λοίμωξης ήταν εξίσου χαμηλή με τα δύο σχήματα προφύλαξης (1-1,2%). Το score κινδύνου που αναπτύχθηκε, δυνατόν να είναι χρήσιμο σε ορισμένες καταστάσεις. Επί παραδείγματι, εάν είναι πολύ υψηλό, δεν είναι παράλογο να αποφασισθεί, σε ασθενή με καρδιομετατροπέα – απινιδωτή, που ευρίσκεται σε κατάσταση εξάντλησης γεννήτριας και έχει εμφυτευθεί στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης, ο οποίος ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε δύο προηγούμενες αλλαγές γεννήτριας και δεν έχει χρειασθεί αντιπηκτική θεραπεία, να μην πραγματοποιηθεί η επέμβαση.

3. Μητρώα σύγκλισης αριστερού ωτίου συνεχούς πρόσβασης. Holmes DR Jr, Reddy VY, Gordon NT, et al. **Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries.** J Am Coll Cardiol 2019;74:2878-2889.

Ερωτήματα μελέτης: Ποια είναι τα δεδομένα παρακολούθησης 4,5-5 ετών, ως προς με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σύγκλισης του ωτίου του αριστερού κόλπου (left atrial appendage closure – LAAC), αναφορικά με την πρόληψη εγκεφαλικού σε δύο υποχρεωτικά μητρώα καταγραφής του Αμερικανικού Οργανισμού Φαρμάκων και τροφίμων (Food and Drug Association – FDA);

Μέθοδοι: Οι ερευνητές συνδύασαν δεδομένα από δύο μητρώα [το CAP (Continued Access to PROTECT-AF) και το CAP2 (Continued Access to PREVAIL)] ασθενών, που έφεραν συσκευές LAAC, τα οποία και παρέχουν το μεγαλύτερο όγκο δεδομένων. Αμφότερα συνοδεύουν τις αντίστοιχες τυχαιοποιημένες μελέτες, την PROTECT-AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients With Atrial Fibrillation) και την PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device In Patients with Atrial Fibrillation versus Long Term Warfarin Therapy), οι οποίες χρησιμοποίησαν τα ίδια καταληκτικά σημεία (πρωτογενές αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο εγκεφαλικό,

συστηματικής εμβολής, καρδιαγγειακού ή ανεξήγητου θανάτου και πρωτογενές ασφάλειας). Η θνητότητα ελέγχθηκε από πολλαπλές πηγές, συμπεριλαμβανομένων ληξιαρχικών πράξεων και αλληλογραφίας με τις οικογένειες. Ένεκα των πολλαπλών πηγών, η ακριβής αιτία θανάτου συχνά δεν ήταν δυνατόν να προσδιορισθεί, ακόμα και μετά ανασκόπηση της διαθέσιμης πληροφορίας. Πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση συσχετίσεων μεταξύ αρχικών χαρακτηριστικών και θνησιμότητας, στη βάση μοντέλου παλινδρόμησης κατά Cox και με όριο στατιστικής σημαντικότητας το 0.05.

Αποτελέσματα: Το μητρώο CAP συμπεριέλαβε 566 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης 50,1 μήνες (2.293 ασθενείς-έτη) και το CAP2 578 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης 50,3 μήνες (2.227 ασθενείς-έτη). Οι ασθενείς του CAP2 ήταν σημαντικά γηραιότεροι και είχαν σημαντικά υψηλότερα CHA₂DS₂-VASc scores (4,51 έναντι 3,88; p < 0.001). Επιτυχής σύγκλιση επετεύχθη σε παρόμοιο ποσοστό και στα δύο μητρώα (94%). Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο επήλθε με ετήσια επίπτωση 3,05 ανά 100 ασθενείς στο CAP και 4,80 ανά 100 ασθενείς στο CAP2, με τα συμβάματα που κυρίως συνεισέφεραν να είναι ο καρδιαγγειακός/ ανεξήγητος θάνατος (1,69 ανά 100 ανθρωπο-έτη στο CAP και 2,92 ανά 100 ανθρωπο-έτη στο CAP2). Το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν σημαντικά σπανιότερο από το ισχαιμικό (0,17 ανά 100 ανθρωπο-έτη στο CAP και 0,09 ανά 100 ανθρωπο-έτη στο CAP2), και το σύνολο των εγκεφαλικών οιουδήποτε τύπου ήταν σημαντικά λιγότερα εν συγκρίσει προς τις προβλέψεις του CHA₂DS₂-VASc score (78% μείωση στο CAP, 69% μείωση στο CAP2).

Συμπεράσματα: Οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι αυτά τα μητρώα, τα οποία περιλαμβάνουν τους μεγαλύτερους αριθμούς και την πιο μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με τη συσκευή Watchman για τη σύγκλιση του αριστερού ωτίου, υποστηρίζουν τη σύγκλιση ως μία ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία, εναλλακτική της αντιπηξίας, σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

Προοπτική: Αυτά τα καταληκτικά δεδομένα τετρα- και πενταετούς παρακολούθησης από τα μητρώα CAP και CAP2 υποδηλώνουν, ότι η σύ-

γκλειση του αριστερού ωτίου είναι μία ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική της αντιπηξίας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, που ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, τρέχοντα δεδομένα αναφέρουν τη χαμηλότερη ιστορικά επίπτωση αιμορραγικού εγκεφαλικού σε αυτούς τους ασθενείς. Δεδομένων της έλλειψης ακριβώς εξομοιωμένων σειρών ελέγχου και την έλλειψη αιτίας θανάτου σε αυτά τα μητρώα, επιπλέον προοπτικές μελέτες ενδείκνυνται για τον προσδιορισμό της βέλτιστης περιεπεμβατικής αντιθρομβωτικής στρατηγικής και για τη σύγκριση της έκβασης μετά σύγκλειση ωτίου με αυτήν της στοχευμένης αντιπηκτικής αγωγής, σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

4. Κολπική μαρμαρυγή πυροδοτούμενη από την παχυσαρκία και αντιαρρυθμικά τύπου αποκλειστών διαύλων νατρίου. Ornelas-Loredo A, Kany S, Abraham V, et al. **Association Between Obesity-Mediated Atrial Fibrillation and Therapy With Sodium Channel Blocker Antiarrhythmic Drugs.** *JAMA Cardiol* 2019;Nov 27:[Epub ahead of print].

Ερωτήματα μελέτης: Προκαλεί η παχυσαρκία διαφορετική απόκριση στα αντιαρρυθμικά φάρμακα (ΑΑΦ) σε ασθενείς με συμπτωματική κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) και σε ποντίκια με διατροφωπαγόμενη παχυσαρκία και βηματοδοτοεπαγόμενη ΚΜ;

Μέθοδοι: Πρόκειται περί μελέτης παρακολούθησης σειράς, η οποία περιέλαβε 311 ασθενείς εντεταγμένους σε ένα κλινικο-γενετικό μητρώο. Μελετήθηκαν ποντίκια που έλαβαν δίαιτα υψηλή σε λιπαρά επί 10 εβδομάδες.

Αποτελέσματα: Τριακόσιοι έντεκα ασθενείς θεραπεύθηκαν με αντιαρρυθμικά τάξεων I ή III, για συμπτωματική ΚΜ. Οι παχύσαρκοι είχαν μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπής (30%), εν συγκρίσει προς τους μη παχύσαρκους, ανάμεσα σε εκείνους που

έλαβαν αποκλειστές διαύλων νατρίου (6%) ($p=0.001$). Αμφότερες οι ομάδες είχαν παρόμοια συμπτωματική απόκριση σε αντιαρρυθμικό τύπου αποκλειστή διαύλων καλίου. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η παχυσαρκία, η κατηγορία ΑΑΦ (OR για τάξη I έναντι τάξης III 4,54, $p=0.001$), το θήλυ φύλο (OR 2,31, $p=0.03$) και ο υπερθυρεοειδισμός (OR 4,95, $p=0.02$) ευρέθησαν σημαντικώς συσχετιζόμενα με την πιθανότητα μη ανταπόκρισης στα ΑΑΦ. Η βηματοδότηση επήγαγε ΚΜ στο 100% των τραφέντων με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά ποντικών, έναντι του 30% ($p<0,001$) στην ομάδα ελέγχου. Επίσης, τα ποντίκια με την υψηλή σε λιπαρά δίαιτα έδειξαν μεγαλύτερη μείωση του φορτίου της ΚΜ, όταν έλαβαν σοταλόλη, έναντι της φλεκαϊνίδης (85% έναντι 25%, $p<0,01$).

Συμπεράσματα: Η παχυσαρκία διαμεσολαβεί διαφορετική απόκριση σε ΑΑΦ τόσο σε ασθενείς όσο και σε ποντίκια με ΚΜ, πιθανώς μειώνοντας τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των αποκλειστών διαύλων νατρίου.

Προοπτική: Η παχυσαρκία συνιστά έναν καθιερωμένο παράγοντα κινδύνου για ΚΜ. Υφίστανται ενδείξεις, που υποστηρίζουν ότι η έκφραση του διαύλου νατρίου Nav1.5 μειώνεται σε παχύσαρκους ασθενείς με ΚΜ. Η παρούσα μελέτη υπονοεί, ότι η συνταγογράφηση τάξης I ΑΑΦ σε ασθενείς παχύσαρκους με ΚΜ μπορεί να μειώσει έτι περαιτέρω τα ρεύματα νατρίου και παραδόξως να προάγει την υποτροπή ΚΜ. Αυτά τα φάρμακα θεωρούνται πρώτης γραμμής σε ασθενείς με δομικά φυσιολογικές καρδιές, καθώς εμφανίζουν τη μικρότερη κοιλιακή προαρρυθμική δράση. Μία τυχαίοποιημένη μελέτη σύγκρισης αντιαρρυθμικών τάξης I και III σε παχύσαρκους ασθενείς είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της υποψίας, ότι οι αποκλειστές διαύλων νατρίου είναι λιγότερο αποτελεσματικοί από τους αποκλειστές διαύλων καλίου σε παχύσαρκους ασθενείς με ΚΜ. ■