

Συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων κλινικών μελετών από το συνέδριο του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας - ACC.22 που διεξήχθη στην Ουάσινγκτον στις 02-04/04/2022

ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ

Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

Λέξεις ευρετηρίου

Κλινικές μελέτες, τυχαιοποιημένες ή μη, ACC 2022

Επικοινωνία

Ιωάννης Γουδέβενος,

Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

E-mail: igoudev@gmail.com

Μελέτη SODIUM HF

Study of Dietary Intervention under 100 mmol in Heart Failure

Υποστηρίζεται ότι ο περιορισμός της πρόσληψης του νατρίου με τη διατροφή προλαμβάνει την υπερφόρτωση με υγρά και τη δυσμενή έκβαση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη SODIUM HF συμπεριέλαβε 806 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (μέση ηλικία 67 έτη, 33% γυναίκες), που λάμβαναν ήδη θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια, από 26 κέντρα σε Αυστραλία, Καναδά, Χιλή, Κολομβία, Μεξικό και Νέα Ζηλανδία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε σε δίαιτα χαμηλή σε νάτριο (δηλ. <1500 mg/ημέρα) είτε στη συνήθη φροντίδα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν οι νοσηλείες λόγω καρδιαγγειακής νόσου, οι επίσκεψεις στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών που σχετιζόνταν με καρδιαγγειακά νοσήματα και ο θάνατος από κάθε αιτία εντός 12 μηνών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, αν και η πρόσληψη του νατρίου μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα της συνήθους φροντίδας, τα κλινικά συμβάματα δεν διέφεραν σημαντικά (15% έναντι 17%). Φαίνεται ότι μάλλον έχει αρχίσει να αμφισβητείται ο μύθος της άναλης δίαιτας στη καρδιακή ανεπάρκεια.

Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial.

Lancet. 2022;399(10333): 1391-400.

Μελέτη POISE 3

Peri Operative ISchemic Evaluation-3

Το τρανεξαμικό οξύ είναι ένα φτηνό αντιπηλολυτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της αιμορραγίας σε χειρουργικές επεμβάσεις. Η μελέτη POISE 3 συμπεριέλαβε περίπου 9.500 ασθενείς (> 45

ετών) που υποβλήθηκαν σε μη καρδιακές επεμβάσεις και έδειξε ότι σε εκείνους που χορηγήθηκε το τρανεξαμικό οξύ σε σχέση με εκείνους που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (1 gr στην αρχή και 1 gr στο τέλος του χειρουργείου) σημειώθηκαν λιγότερες αιμορραγίες (9,1% έναντι 11,7%) τις πρώτες 30 ημέρες μετεπεμβατικά. Καθώς τα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (14,2% έναντι 13,9%), δεν αποδείχτηκε η υπεροχή του υπό εξέταση φαρμάκου έναντι του εικονικού.

Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2022.

Μελέτη CHAP

Chronic Hypertension and Pregnancy

Η υπερτασική νόσος της κύησης αποτελεί παράγοντα κινδύνου περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας του εμβρύου. Παρότι είναι ευρέως αποδεκτό ότι τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) >160/100 mmHg απαιτούν φαρμακευτική θεραπεία, τα δεδομένα αναφορικά με τη διαχείριση των ασθενών με ήπια υπέρταση (140-159/90-99 mmHg) δεν είναι επαρκή. Η μελέτη CHAP είναι μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη 2.408 γυναικών με ηλικία κύησης < 23 εβδομάδων και ήπια υπέρταση που έδειξε ότι η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων συνέβαλε σημαντικά στη μείωση των κλινικών συμβαμάτων (προεκλαμψία, πρόωρος τοκετός, νεογνικός/εμβρυϊκός θάνατος, αποκόλληση του πλακούντα) καταδεικνύοντας ότι και κατά τη διάρκεια της κύησης ο στόχος της ΑΠ πρέπει να είναι <140/90 mmHg. Τα αποτελέσματα αυτά ενδέχεται να σηματοδοτήσουν μια νέα εποχή για τη αντιμετώπιση της υπερτασικής νόσου της κύησης.

Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1781-92.

Μελέτη EDIT-CMD

Efficacy of Diltiazem to Improve Coronary Microvascular Dysfunction

Υπολογίζεται ότι περίπου το 40% των ασθενών (εκ των οποίων τα 2/3 γυναίκες) που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία λόγω αναφερόμενης σπινθάρχης έχουν μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο. Στο 60-90% αυτών η σπινθάρχη αποδίδεται σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων ή σε μικροαγγειακή δυσλειτουργία. Στη μελέτη EDIT-CMD φάνηκε ότι η χορήγηση της διλτιαζέμης για έξι εβδομάδες σε ασθενείς με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο δεν είχε καμία ευεργετική επίδραση στις στεφανιαίες αρτηρίες ούτε βελτίωσε ουσιαστικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Μια πιθανή ερμηνεία αυτών των ευρημάτων ενδεχομένως να αποτελεί η πολυπλοκότητα και η ετερογένεια του φαινομένου της αγγειοκινητικής δυσλειτουργίας.

Jansen TPJ, Konst RE, de Vos A, Paradies V, Teerenstra S, van den Oord SCH, et al. Efficacy of Diltiazem to Improve Coronary Vasomotor Dysfunction in ANOCA: The EDIT-CMD Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022.

Μελέτη PROMPT HF

The PRagmatic Trial of Messaging to Providers about outpatient Treatment of Heart Failure

Αν και είναι γενικά αποδεκτό ότι η καρδιακή ανεπάρκεια υποθεραπεύεται, δεν υπάρχει κάποια στρατηγική για τη σωστή εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών. Η μελέτη PROMPT HF έδειξε ότι η στοχευμένη και εξατομικευμένη παρακολούθηση 1.310 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης μέσω του προγράμματος Electronic Health Record για 30 ημέρες βελτίωσε τη συμμόρφωση στη θεραπεία και οδήγησε στην καλύτερη τήρηση των οδηγιών.

Ghazi L, Yamamoto Y, Riello RJ, Coronel-Moreno C, Martin M, O'Connor KD, et al. Electronic Alerts to Improve Heart Failure Therapy in Outpatient Practice: A Cluster Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2022.

Μελέτη APOLLO

Η λιποπρωτεΐνη α ή LP(a) έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου και τα επίπεδά της καθορίζονται γενετικά. Το SLN360 χορηγούμενο υποδόρια δρα στο mRNA στοχεύοντας στη μείωση της συγκέντρωσής της LP(a) στον ορό. Σε μια μικρή μελέτη 32 ασθενών με LP(a) >150 mg/dl και χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου φάνηκε ότι το SLN360 ήταν καλά ανεκτό και ασφαλές, ενώ σημειώθηκε μια δοσοεξαρτώμενη μείωση της LP(a). Ερώτημα που μένει να απαντηθεί είναι κατά πόσο αυτή η μείωση θα μπορούσε να οδηγήσει και σε μια αντίστοιχη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

iNissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. JAMA. 2022;327(17):1679-87.

Μελέτη PACMAN AMI

Effects of the PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Myocardial Infarction

Η μελέτη συμπεριέλαβε 300 ασθενείς με πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και έδειξε ότι η χορήγηση του αναστολέα του ενζύμου PCSK9 αλιροκουμάμπη σε συνδυασμό με τη ροσουβαστατίνη 20 mg οδήγησε σε σημαντική υποστροφή της αθηρωμάτωσης στις στεφανιαίες αρτηρίες τον πρώτο χρόνο μετά το επεισόδιο, σε σχέση με τη μονοθεραπεία με στατίνη. Με τη χρήση του ενδοστεφανιαίου υπερήχου (IVUS) και της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας (OCT) παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ολικού αθηρωματικού φορτίου, ενώ τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ελαττώθηκαν κατά 55 mg/dl περισσότερο στην ομάδα των ασθενών που χορηγήθηκε η αλιροκουμάμπη. Φαίνεται λοιπόν η αξία της πρώιμης επιθετικής θεραπείας έναντι της χοληστερόλης (go early and go low).

Raber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Haner JD, Lonborg J, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients

With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(18):1771-81.

Ασβέστιο στα Στεφανιαία Αγγεία και Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος μπορεί να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου. Η μέτρηση του ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες (Coronary artery calcium - CAC score) δύναται να εκτιμήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και βάσει των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών συστήνεται ο υπολογισμός του σε επιλεγμένους συμπτωματικούς ασθενείς. Η μελέτη συμπεριέλαβε περίπου 66.600 ασθενείς χωρίς ιστορικό αθηρωματικής νόσου και έδειξε ότι όσοι είχαν CAC score > 100 διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ανεξάρτητα από τη παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Razavi AC, Uddin SMI, Dardari ZA, Berman DS, Budoff MJ, Miedema MD, et al. Coronary Artery Calcium for Risk Stratification of Sudden Cardiac Death: The Coronary Artery Calcium Consortium. JACC Cardiovasc Imaging. 2022

Μελέτη PARTITA

Does Timing of VT Ablation Affect Prognosis in Patients with an Implantable Cardioverter-Defibrillator?

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την κατάλυση της κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με δομική καρδιοπάθεια και επαναλαμβανόμενα επεισόδια αρρυθμίας που χρειάστηκαν παρεμβάσεις από τον εμφυτεύσιμο αυτόματο απινιδωτή (ICD), χωρίς όμως να προσδιορίζεται ο καταλληλότερος χρόνος για την επέμβαση. Η μελέτη PARTITA έδειξε ότι η έγκαιρη κατάλυση (< 2 μήνες από το πρώτο επεισόδιο απινιδώσεως του ICD) της κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ισχαιμικής ή μη αιτιολογίας οδήγησε σε μικρότερη θνητότητα, λιγότερες νοσηλείες λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας και λιγότερες απινιδώσεις του ICD.

Della Bella P, Baratto F, Vergara P, Bertocchi P, Santamaria M, Notarstefano P, et al. Does Timing of Ventricular Tachycardia Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter Defibrillator? Results From the Multicenter Randomized PARTITA Trial. *Circulation*. 2022.

βρέθηκε ότι το asundexian προκάλεσε λιγότερες αιμορραγίες σε σχέση με την απιξαμπάνη.

Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, et al. Safety of the oral factor Xla inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022;399(10333):1383-90.

Μελέτη TRANSLATE TIMI 70

Targeting ANGPTL3 with an Antisense Oligonucleotide in Adults with Dyslipidemia

Η συγγενής ανεπάρκεια της πρωτεΐνης ANGPTL3 σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα και το vupanorsen αναστέλλει τη σύνθεση αυτής της πρωτεΐνης στο ήπαρ. Η μελέτη έδειξε ότι σε 286 ασθενείς με μέση τιμή non-HDL χοληστερόλης 132,4 mg/dL και τριγλυκεριδίων 216,2 mg/dL που ήταν ήδη υπό αγωγή με στατίνες, η υποδόρια χορήγηση του vupanorsen μείωσε περισσότερο τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε υψηλές δόσεις του υπό εξέταση σκευάσματος παρατηρήθηκε τοπική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης και τριπλάσια αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ενώ σημειώθηκε μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση του ηπατικού λίπους.

Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, Curto M, Ramos V, Jevne A, et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70.

Circulation. 2022;145(18):1377-86.

Μελέτη PACIFIC AF

Safety of the oral factor Xla inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation

Πρόκειται για μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη 755 ασθενών ηλικίας > 45 ετών με κολπική μαρμαρυγή, αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο και CHA2DS2-VASc > 2 για τους άνδρες και > 3 για τις γυναίκες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε στη χορήγηση του asundexian 20 mg ή 50 mg/ημέρα, ενός νέου αναστολέα του παράγοντα Xla, είτε στη χορήγηση της απιξαμπάνης 5 mg δις ημερησίως και