

Καρδιολογικά θέματα που προκαλούν συζητήσεις & διχογνωμίες



Δωροθέα Τσακούρα
Καρδιολόγος
Αρεταίειο Νοσοκομείο

Ο Ρόλος της Δακτυλίτιδας στην Κολπική Μαρμαρυγή με ή Χωρίς Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι μια από τις συχνότερες αρρυθμίες, και η διγοξίνη είναι από τα παλαιότερα και πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με και ή χωρίς συνοδό καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ).

Η χρήση των φύλλων δακτυλίτιδα, ο προκάτοχος της διγοξίνης, μας πηγαίνει πίσω περισσότερο από 200 χρόνια. Ο Βρετανός βοτανολόγος και γιατρός, ο William Withering, παρατήρησε πρώτος τα ευεργετικά της αποτελέσματα στη θεραπεία της ΚΜ το 1785. Ενώ σήμερα η διγοξίνη ενδείκνυται κυρίως για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ΚΜ, έχει επίσης δράσεις που αφορούν στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, την πρόληψη των υποτροπών της ΚΜ, και την επιβράδυνση της κοιλιακής συχνότητας. Κανένα, ωστόσο, από αυτά τα οφέλη δεν έχει επιβεβαιωθεί σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, καθώς οι πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διγοξίνη για την ΚΜ, ιδίως σε εκείνους που δεν έχουν ΚΑ.

Ενώ οι αμφιβολίες σχετικά με την καταλληλότητα της διγοξίνης σε αυτούς τους ασθενείς πηγαίνουν πίσω τουλάχιστον μέχρι τις αρχές του 1990, ένα σημαντικό σημείο καμπής ήταν το 2002 με τη μελέτη Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM), μια τυχαίοποιημένη, πολυκεντρική σύγκριση του ποσοστού ελέγχου και τις στρατηγικές ελέγχου του ρυθμού σε ασθενείς με ΚΜ και υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου. Ενώ η μελέτη AFFIRM δεν διαπίστωσε πλεονέκτημα επιβίωσης στον

έλεγχο της συχνότητας έναντι του ελέγχου ρυθμού, βρήκε πλεονεκτήματα στον έλεγχο της συχνότητας, συμπεριλαμβανομένου ενός μειωμένου κινδύνου φαρμακευτικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αν και τα αποτελέσματα της αρχικής μελέτης φάνηκε καθυστερημένα σχετικά με τη χρήση της διγοξίνης, σε μια μεταγενέστερη ανάλυση, σχεδιασμένη για να αξιολογήσει τη σχέση της επιβίωσης με τον καρδιακό ρυθμό και τη θεραπεία, διαπιστώθηκε ότι η διγοξίνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Επειδή όμως η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να συγκρίνει τη διγοξίνη με άλλους παράγοντες ελέγχου του ρυθμού οι συγγραφείς δεν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η διγοξίνη προκάλεσε αυξημένη θνησιμότητα. Τόνισαν όμως ότι το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας που συνδέεται με τη διγοξίνη μπορεί να οφείλεται στο ότι συνταγογραφείται συχνότερα σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες, όπως και εκείνοι με συμφορητική ΚΑ (η μελέτη AFFIRM περιελάμβανε ασθενείς με και χωρίς ΗΦ).

Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, μια άλλη υπομελέτη της AFFIRM, η οποία συνέκρινε διαφορετικές προσεγγίσεις στον έλεγχο της συχνότητας, έδειξε ότι οι ΒΒ (με ή χωρίς διγοξίνη) ήταν η πιο αποτελεσματική κατηγορία φαρμάκων, επιτυγχάνοντας τον έλεγχο της συχνότητας σε ποσοστό 70% των ασθενών, σε σύγκριση με 54% για τους CCBs (με ή χωρίς διγοξίνη) και 58% για τη διγοξίνη μόνη της. Επειδή η μελέτη AFFIRM δεν σχεδιάστηκε για να αντιμετωπίσει αυτό το κλινικό ερώτημα, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να θεωρηθούν ως ζητήματα προς διερεύνηση.

Σε μια προσπάθεια να αποσαφηνίσει τα θέματα ασφάλειας, μια σουηδική ομάδα αξιολόγησε προοπτικά τη θνησιμότητα στον ένα χρόνο παρακολούθησης σε μια μη τυχαίοποιημένη ομάδα των ασθενών που εισήχθησαν στη μονάδα Εντατικής Θεραπείας (n=60.764) και βρήκαν υψηλότερη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών με ΚΜ χωρίς ΚΑ που έλαβαν διγοξίνη, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΚΜ και ΚΑ οι οποίοι δεν ελάμβαναν διγοξίνη (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 1.42 [95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,29 - 1,56]).

Την ίδια στιγμή, μια ομάδα στη Νορβηγία μελέτησε την επιβίωση μεταξύ των ασθενών με ΚΜ που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς διγοξίνη στις μελέτες Stroke Prevention using an ORal Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation (SPORTIF) III και V (n = 7329) και διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν διγοξίνη κατά την έναρξη (53,4%) είχαν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σχέση με τους μη χρήστες. Η αυξημένη θνησιμότητα παρέμεινε ακόμα και μετά τον έλεγχο για την μεγαλύτερη επιβάρυνση των αρχικών παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν διγοξίνη. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δακτυλίτιδα, όπως και άλλα ινότροπα φάρμακα, μπορεί να αυξήσουν τη θνησιμότητα. Αυτό μπορεί να μην είναι εμφανές όταν υπάρχει ΚΑ, αλλά να αποκαλυφθεί σε ασθενείς με ΚΜ, οι οποίοι χρειάζονται την επίδραση της δακτυλίτιδας στη μείωση της συχνότητας, αλλά δεν ωφελούνται από την αυξημένη ινότροπη δράση. Παρά τον γεγονός ότι η επιλογή του παράγοντα για τον έλεγχο του ρυθμού ήταν κλινική και όχι τυχαίοποιημένη, οι μελέτες αυτές οδήγησαν σε νέα απαίτηση για την αντικατάσταση της διγοξίνης από πιο αποτελεσματικές θεραπείες ανάταξης, για την πρόληψη των υποτροπών, και τον έλεγχο του ρυθμού σε ασθενείς με ΚΜ χωρίς ΚΑ.

Τέλος, το 2013, δύο νέες αναλύσεις των δεδομένων της AFFIRM από δύο διαφορετικές ομάδες που

δημοσιεύονται στο ίδιο τεύχος του European Heart Journal καταλήγουν σε διαφορετικά συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια της διγοξίνης. Στην πρώτη ανάλυση οι Whitbeck και συν βρήκαν ότι η διγοξίνη συνδέεται με την αύξηση της θνησιμότητας από κάθε αίτιο της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και της αρρυθμολογικής θνησιμότητας. Αυτή η διαπίστωση πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ή χωρίς ΚΑ και ήταν ανεξάρτητη από το φύλο και οδήγησε τους συγγραφείς στη σημασία του επανακαθορισμού του ρόλου της διγοξίνης στη σύγχρονη διαχείριση της ΚΜ σε ασθενείς με ή χωρίς ΚΑ.

Σε μια δεύτερη μελέτη των Gheorghiadu και συν, που δημοσιεύθηκε στο ίδιο τεύχος του European Heart Journal με την προηγούμενη μελέτη, οι ερευνητές δεν βρήκαν καμία συσχέτιση της διγοξίνης με τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο, από κάθε αιτία νοσηλείας, ή μη θανατηφόρο επεισόδιο καρδιακής αρρυθμίας. Δεν βρήκαν επίσης κανένα όφελος επιβίωσης για τη διγοξίνη ή τα άλλα φάρμακα του ελέγχου ρυθμού και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υψηλότερη θνησιμότητα στην ομάδα ελέγχου του ρυθμού της κύριας μελέτης AFFIRM θα μπορούσε να ωφείλεται σε άλλους, αστάθμητους παράγοντες όπως για παράδειγμα η διακοπή στην αντιπηκτική θεραπεία ή οι δυσμενείς επιδράσεις των αντιαρρυθμικών φαρμάκων.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι για τον έλεγχο της συχνότητας στην κολπική μαρμαρυγή οι ΒΒ είναι πιθανώς το προτιμώμενο φάρμακο ελέγχου ρυθμού τόσο για τους νεότερους ασθενείς (καθώς οι ΒΒs είναι πιο αποτελεσματικοί στον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας) όσο και για τους ηλικιωμένους ασθενείς (καθώς είναι επίσης χρήσιμοι στην υπέρταση και στη στεφανιαία νόσο, που είναι καταστάσεις συχνές στους ηλικιωμένους. Ωστόσο, σε αντίθεση με τους ΒΒs ή τους CCBs, η διγοξίνη είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει υπόταση, και

ως εκ τούτου για τους ηλικιωμένους περιπατητικούς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και χαμηλή αρτηριακή πίεση που δεν μπορούν να ανεχθούν ένα ΒΒ ή ένα CCB, η διγοξίνη παραμένει μια λογική επιλογή ως φάρμακο ελέγχου του ρυθμού.

- Ενώ η διγοξίνη ενδείκνυται για τον έλεγχο της κοιλιακής ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ΚΜ, πρόσφατες μελέτες δείχνουν αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς χωρίς ΚΑ που έλαβαν θεραπεία με διγοξίνη για ΚΜ.
- Από τη δεκαετία του 1990, ειδικό αναζητούν την αντικατάσταση της διγοξίνης με ασφαλέστερες και πιο αποτελεσματικές θεραπείες για τον έλεγχο του ρυθμού σε ασθενείς με ΚΜ χωρίς ΚΑ.
- Δύο μελέτες που δημοσιεύθηκαν στο European Heart Journal το 2013 κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια της διγοξίνης.

Η SYMPLICITY Registry Ανοίγει Ξανά τη Συζήτηση για το Ρόλο της Νεφρικής Απονεύρωσης

Ακριβώς μια ημέρα μετά την παρουσίαση των απογοητευτικών αποτελεσμάτων της SYMPLICITY HTN-3, μιας τυχαίοποιημένης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης που έδειξε ότι η νεφρική απονεύρωση δεν κατάφερε να μειώσει τη συστολική και την περιπατητική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, στοιχεία της μελέτης Global SYMPLICITY Registry δείχνουν ότι η επέμβαση έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση στην ΑΠ γραφείου και στην ΑΠ 24ωρης καταγραφής από την αρχική τιμή.

Το θέμα της νεφρικής απονεύρωσης για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης αποτελεί σήμερα το πιο πολυσυζητημένο καρδιολογικό ζήτημα.

Οι ερευνητές λοιπόν 24 ώρες μετά τα επίσημα αποτελέσματα της SYMPLICITY HTN-3 παρουσίασαν στοιχεία για τους πρώτους 1.000 ασθενείς που περιλαμβάνονταν στην Global SYMPLICITY Registry μια προοπτική, ανοικτή, πολυκεντρική, διεθνή μελέτη που θα συμπεριλάβει τελικά 5.000 ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση και «κάποιους με καταστάσεις που συνδέονται με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.»

Στη μελέτη του μητρώου, οι ασθενείς έπαιρναν κατά μέσο όρο 4,5 αντιυπερτασικά φάρμακα, με 79% να λαμβάνουν β-αναστολέα, 67% να λαμβάνοντας αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης (ARB), 76% να λαμβάνουν αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, και το 78% να λαμβάνουν διουρητικά. Περίπου το 15% έπαιρναν αγγειοδιασταλτικά άμεσης δράσης.

Σε έξι μήνες, η μέση μείωση της συστολικής ΑΠ ιατρείου από την αρ-

χική τιμή ήταν 11,9 mm Hg σε 751 ασθενείς και διατηρούνταν κατά την παρακολούθηση των ασθενών. Για τους ασθενείς με συστολική ΑΠ > 160 mmHg, η μέση μείωση της συστολικής ΑΠ ήταν 21,4 mmHg. Στη SYMPLICITY HTN-3 η μέση μεταβολή στη συστολική ΑΠ ιατρείου ήταν 14,1 mm Hg στην ομάδα θεραπείας και, παραδόξως, 11,7 mm Hg στην ομάδα ελέγχου.

Όσον αφορά τη μεταβολή στην ΑΠ 24ωρης καταγραφής σε έξι μήνες, η μείωση από την αρχική τιμή ήταν 7,9 mm Hg στους 404 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στο μητρώο. Η μείωση ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερη ΑΠ κατά την έναρξη. Στην κλινική μελέτη, η μείωση στην ΑΠ 24ωρης καταγραφής ήταν 6,8 mm Hg.

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η SYMPLICITY Registry αποτελεί επί του παρόντος τη μεγαλύτερη βάση δεδομένων της εμπειρία του πραγματικού κόσμου με τον καθετήρα SYMPLICITY. Στη SYMPLICITY Registry σημειώνεται σημαντική μείωση της ΑΠ, μεγαλύτερη από την SYMPLICITY HTN-3 ωστόσο έχει και κάποιες διαφορές από αυτήν. Δεν πρόκειται για τυφλή μελέτη, ενδέχεται να υπάρχουν διαφορές στην αντιυπερτασική αγωγή, και δεν συμπεριλαμβάνονται σ' αυτήν Αφροαμερικανοί καθώς αφορά κυρίως στον πληθυσμό της Ευρώπης, της Νότιας Αμερικής και της Αυστραλίας. Σημαντικό είναι επίσης ότι στη Registry δεν μπορεί να υπάρξει "placebo effect" καθώς δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου

Σύμφωνα με τους ερευνητές της Registry οι γιατροί που συμμετέχουν σ' αυτή έχουν πραγματοποιήσει τουλάχιστον 30 επεμβάσεις

νεφρικής απονεύρωσης - και οι περισσότεροι συμμετείχαν στις μελέτες SYMPLICITY HT-1 και HT-2. Παρά το γεγονός λοιπόν ότι εξακολουθεί να μην υπάρχει τρόπος καθορισμού του αποτελέσματος της επέμβασης-για παράδειγμα δεν υπάρχει δείκτης επιτυχίας της κατάλυσης- η εμπειρία του χειριστή μπορεί επίσης να εξηγήσει τα θετικά αποτελέσματα των δεδομένων του μητρώου.

Σύμφωνα με τον Δρ Allan Jaffe (Mayo Clinic, Rochester, MN επιστημονικός σύμβουλος των Radiometer, Abbott, Ortho Diagnostics, Beckman - Coulter, Trinity, ET Healthcare, Alere, Amgen, Roche, and Critical Diagnostics), «η Ιατρική αντιμετωπίζει συχνά τέτοια προβλήματα στους ραγδαίως αναπτυσσόμενους τομείς, ειδικά όταν η ανάπτυξη της τεχνολογίας μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση μιας επιτακτικής ανάγκης στην κλινική πράξη. Θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην απαραίτητη προσοχή που απαιτείται για μια τόσο νέα τεχνολογία, όμως, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες, όπως η επιλογή των ασθενών ή της θεραπείας τους, που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Αυτός είναι ένας ακόμη λόγος που πρέπει να κάνουμε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.»

Ο Dr Michael Böhm (Saarland University Hospital, Homburg/Saar, Germany επιστημονικός σύμβουλος των AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, Sanofi, Servier, and Medtronic) είπε ότι είναι πολύ νωρίς για να πάρει την απόφαση για το αν θα προχωρήσουμε με τη νεφρική απονεύρωση ή θα σταματήσει η χρήση της λόγω των αρνητικών αποτελεσμάτων της SYMPLICITY HTN-3, παρόλο που ο ίδιος συμφω-

νεί ότι ήρθε η ώρα να μειωθεί σημαντικά η διαφημιστική της εκστρατεία. Θα προτιμούσε η θεραπεία να μείνει στα χέρια των κλινικών κέντρων με ένα γνώσιο ενδιαφέρον για την κατανόηση και την προαγωγή της επιστήμης της νεφρικής απονεύρωσης. Για παράδειγμα, είπε, εξακολουθούν να υπάρχουν αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με την τεχνική, όπως το πώς γίνεται η καλύτερη απονεύρωση της νεφρικής αρτηρίας, και ποιοι είναι οι πληθυσμοί των ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν περισσότερο.

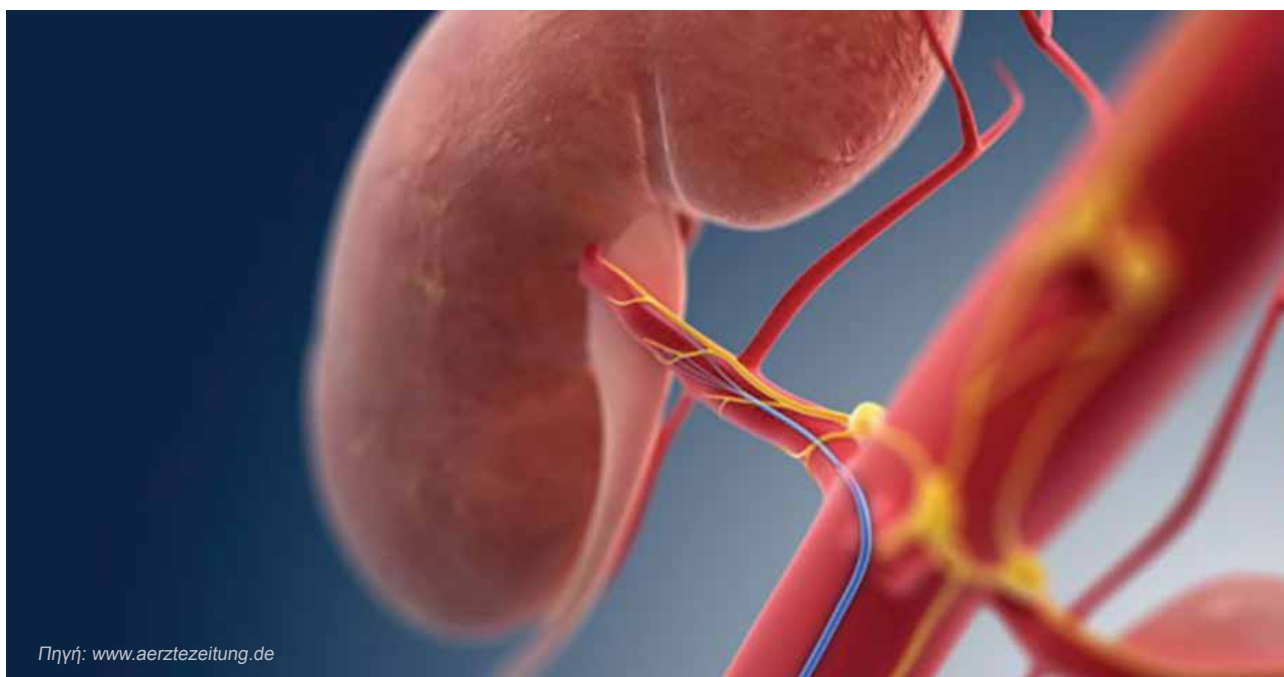
Η Medtronic ανακοίνωσε ότι δεν εγκαταλείπει την τεχνολογία της κατάλυσης, και παρά τα αρνητικά αποτελέσματα της SYMPLICITY HTN-3 θα συνεχίσει την έρευνα ώστε να είναι εφικτή η επιβεβαίωση της νεφρικής απονεύρωσης με την κατάλυση της νεφρικής αρτηρίας μέσω του καθετήρα SYMPLICITY. Συμπλήρωσε στην ανακοίνωσή της ότι η μελέτη SYMPLICITY HTN-4 σταμάτησε αλλά θα συνεχίσει να εισάγει ασθενείς στο παγκόσμιο μητρώο (Global SYMPLICITY Registry). Επιβεβαίωσε, επίσης, ότι θα συνεχίσει να πα-

ρέχει τη συσκευή SYMPLICITY στις χώρες στις οποίες είναι εγκεκριμένη.

Είναι ενδιαφέρον πως τα στοιχεία του μητρώου έδειξαν ότι μόλις το ένα τρίτο των ασθενών πληρούσαν τον αυστηρό ορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης (συστολική ΑΠ > 160 χιλιοστά Hg και περιπατητική BP > 135 χιλιοστά Hg), παρά τη λήψη τριών ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Ο Böhm είπε πως μερικοί από τους ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στο μητρώο καθώς δεν υπάρχει για αυτούς ποικιλία θεραπευτικών επιλογών, όπως είναι τα άτομα με ηλεκτρική καταιγίδα.

Ο Dr Jaffe, όμως, βλέπει τα πράγματα με διαφορετικό τρόπο: Κατά τη γνώμη του η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη πρέπει πραγματικά να βάλει φρένο στην ευρεία χρήση της νεφρικής απονεύρωσης. Αν και δεν υποστηρίζει την έγκριση της συσκευής στις ΗΠΑ μέχρι να γίνουν διαθέσιμα περαιτέρω δεδομένα ο Dr Jaffe συμφωνεί πως οι γιατροί χρειάζεται να αντιμετωπίζουν κάθε ασθενή εξατομικευμένα και να διαχειρίζονται αναλόγως του κινδύνου τους.

Η SYMPLICITY Registry αποτελεί επί του παρόντος τη μεγαλύτερη βάση δεδομένων της εμπειρία του πραγματικού κόσμου με τον καθετήρα SYMPLICITY. Στη SYMPLICITY Registry σημειώνεται σημαντική μείωση της ΑΠ μεγαλύτερη από την SYMPLICITY HTN-3 ωστόσο δεν πρόκειται για τυφλή μελέτη, υπάρχουν διαφορές στην αντιυπερτασική αγωγή, και δεν συμπεριλαμβάνονται σ' αυτήν Αφροαμερικανοί.



Πηγή: www.aerztezeitung.de