

Καρδιολογικά θέματα που προκαλούν συζητήσεις & διχογνωμίες



Δωροθέα Τσεκούρα
Καρδιολόγος
Αρεταίειο Νοσοκομείο

Pradaxa: Χρειάζεται Προσδιορισμός Συγκέντρωσης στο Πλάσμα;

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε στο περιοδικό British Medical Journal (BMJ) μια έρευνα που δίνει έμφαση την ανάγκη προσδιορισμού της δόσης του Pradaxa στο πλάσμα και ακολούθως στην ανάλογη τροποποίηση της ημερήσιας δόσης. Συγκεκριμένα γράφει: «Οι συστάσεις για τη χρήση των από του στόματος αντιπηκτικών νέας γενιάς μπορεί να είναι προβληματικές, διότι οι ρυθμιστικές αρχές δεν έχουν δει στοιχεία που υπάρχουν και αποδεικνύουν ότι τα επίπεδα παρακολούθησης του φαρμάκου στο πλάσμα θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ασφάλεια. Η διατήρηση των επιπέδων πλάσματος εντός του βέλτιστου εύρους των 40-200ng/mL θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο αιμορραγίας έως και 20% σε σύγκριση με μη διορθωμένη χρήση και κατά 40% σε σύγκριση με την καλά ελεγχόμενη θεραπεία με βαρφαρίνη (Coumadin), χωρίς να θυσιάζεται η αποτελεσματικότητα στη μείωση του κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.»

Το άρθρο στο BMJ που υπογράφεται από την Deborah Koen υποστηρίζει ότι η εταιρεία Boehringer Ingelheim δεν είχε μοιραστεί αυτές τις αναλύσεις με τις ρυθμιστικές αρχές ή τους ιατρούς σε μια προφανή προσπάθεια να ενισχύσει την εμπορική επιτυχία του dabigatran προτίνοντας μια απλούστερη στρατηγική θεραπείας.

Ως απάντηση στις κατηγορίες του BMJ η Boehringer Ingelheim τόνισε ότι τα συμπεράσματα για το θέμα αυτό δόθηκαν στο BMJ αρκετά πριν από τη δημοσίευση των άρθρων. Σύμφωνα με τον εκπρόσωπο της εταιρείας Klaus Dagi τονίστηκαν τα ακόλουθα: «Η μελέτη RE-LY έδειξε

πως το dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς παρακολούθηση και χωρίς προσαρμογή της δόσης ήταν ανώτερο από την επικρατούσα αγωγή (παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης) στη μείωση του κινδύνου από ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, ενώ έχει ένα αριθμητικά μικρότερο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών, και σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (ενδοκρανιακές ή άλλες). Τα στοιχεία σχετικά με τα επίπεδα του dabigatran από τη μελέτη RE-LY, καθώς και οι πληροφορίες για τη σχέση αποτελεσματικότητας και επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα δόθηκαν στις ρυθμιστικές αρχές των ΗΠΑ και της Ευρώπης. Κατά την επανεξέταση, το 2010 και το 2011 και ενώ τα οφέλη του dabigatran σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη ήταν εκπληκτικά ερευνήθηκαν πιθανές ευκαιρίες για τη βελτίωση του προφίλ οφέλους - κινδύνου με αύξηση του dabigatran ακόμα περισσότερο. Το 2012, οι επιστήμονες μας έκαναν προκαταρκτική διερευνητική προσομοίωση προσπαθώντας να καταλάβουν αν οι προσαρμογές της δόσης με βάση τις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί επίσης να βελτιώσουν περαιτέρω το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του dabigatran etexilate. Ωστόσο, μετά από την εφαρμογή επιστημονικού και μαθηματικού ελέγχου, η αρχική υπόθεση από το μοντέλο δεν επιβεβαιώθηκε. Αντίθετα, οι πληροφορίες και τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξε χρησιμοποιώντας το αρχικό μοντέλο (πληροφορίες που έχουν υποβληθεί στις ρυθμιστικές αρχές με την αρχική αίτηση για την

έγκριση) παρέμειναν αμετάβλητες. Επομένως, δεν υπήρχαν νέα στοιχεία ή συμπεράσματα να κατατεθούν στις Ρυθμιστικές Αρχές. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την πρόταση του συγγραφέα ότι η Boehringer Ingelheim δεν εμφανίζει σημαντική στατιστική ανάλυση. Ένα έγγραφο που δημοσιεύθηκε πρόσφατα από τους ερευνητές της μελέτης RE-LY τεκμηριώνει τη σχέση έκθεσης-αντίδρασης του dabigatran. Ο στόχος αυτής της ανάλυσης ήταν να εξετάσουν ποια τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αποτελεσμάτων, και να προσδιορίσει τους παράγοντες του ασθενούς που επηρεάζουν αυτή τη σχέση. Τα αποτελέσματα αυτής της υποανάλυσης έδειξαν ότι ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας, αλλά και ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, συσχετίζεται με τη συγκέντρωση του dabigatran στο πλάσμα. Το εάν, θα μπορούσε να καθοριστεί ένα ενιαίο βέλτιστο εύρος συγκεντρώσεων για όλους τους ασθενείς αποτέλεσε το αντικείμενο εκτενών συζητήσεων μεταξύ των συγγραφέων. Τέλος, ήρθαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει ένα μοναδικό εύρος που ταιριάζει σε όλους τους ασθενείς λόγω των ατομικών χαρακτηριστικών των ασθενών (π.χ. ηλικία, τη νεφρική λειτουργία, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), που περνούν προοπτικά μέσα από την ιατρική κρίση, και είναι τουλάχιστον εξίσου σημαντικό με τις συγκεντρώσεις του πλάσματος για να εκτιμηθεί η σχέση κινδύνου-οφέλους και συγχέουν το συσχετισμό των επιπέδων του φαρμάκου και της έκβασης.

Το άρθρο του BMJ προτείνει ότι ο καθορισμός των επιπέδων dabigatran με την παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης ίσως επιφέρει περαιτέρω μείωση του κινδύνου αιμορραγίας και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων έκβασης. Ωστόσο, το θέμα δεν είναι απλά για το πώς θα μειώσει τις μείζονες αιμορραγί-

ες. Πρόκειται για την επίτευξη ισορροπίας μεταξύ της μεγιστοποίησης μείωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων και της συστηματικής εμβολής και της ελαχιστοποίησης των μείζονων αιμορραγιών. Μπορεί να φαίνεται λογικό να παρακολουθούμε τις συγκεντρώσεις και ακολούθως να προσαρμόζουμε τη δόση όπως είναι γνωστό από δεκαετίες με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs). Ωστόσο, σε αντίθεση με τους VKAs, οι οποίοι επηρεάζονται από το μεταβολισμό και έχουν πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τα τρόφιμα, τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran κατά κύριο λόγο εξαρτώνται από τη νεφρική λειτουργία. Το Dabigatran έχει άμεση τρόπο δράσης επί της θρομβίνης με διαφορετική φαρμακοκινητική από τους VKAs, οι οποίοι δρουν έμμεσα, μέσω των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης. Για τη συνολική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του dabigatran, η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας του ασθενή και η εξέταση της ηλικίας του ασθενούς είναι περισσότερο σχετική από την εκτίμηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα που δεν θεωρείται ότι προσφέρει κλινικά σχετική προστιθέμενη αξία. Τον Μάιο του 2014, ο οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ- Food and Drug Administration (FDA) επιβεβαίωσε το θετικό προφίλ αποτελεσματικότητας-ασφάλειας του dabigatran σε μία από τις μεγαλύτερες αναλύσεις του είδος στον πραγματικό κόσμο (real-world analyses) συμπεριλαμβάνοντας 134.000 ασθενείς άνω των 65 ετών.»

Το ερώτημα που τίθεται στο σύγχρονο καρδιολόγο που θέλει να προσφέρει στον ασθενή του τη βέλτιστη αγωγή φαίνεται να έχει απαντηθεί. Η απάντηση της εταιρείας είναι πραγματικά πιστική θα ήταν

όμως ίσως χρήσιμο να δοθεί και μια απάντηση από έναν ανεξάρτητο φορέα που να έχει ευρεία αποδοχή και που θα ξεκαθαρίσει εντελώς το θέμα της μεροληψίας του BMJ και φημολογούμενης απόκρυψης στοιχείων της εταιρείας για λόγους «εμπορικούς».

*BMJ 2014 ;349:g4670
http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4670 (Published 23 July 2014)
http://www.bmj.com/content/349/bmj.g4670/rapid-responses*



Αμφιλεγόμενη η Πίεση Στόχος για την Έναρξη Θεραπείας

Σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα οι τρέχουσες συστάσεις για την αρτηριακή πίεση στόχο ίσως χρειαστεί να επανεξεταστούν σε υπερτασικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο που είναι 60 ετών και άνω. Η επίτευξη μιας συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) στόχου 140 έως <150 mmHg, όπως συνιστάται από το 2014 Eighth Joint National Committee (JNC 8) Panel συνδέθηκε με μικρότερο όφελος από ό,τι ο προηγούμενος στόχος (<140 mmHg), σύμφωνα με δημοσίευση στο περιοδικό Journal of the American College of Cardiology στις 18 του Αυγούστου.

Σ' ένα άρθρο σύνταξης που συνόδευσε το παραπάνω άρθρο τονίστηκε ότι η ανάλυση αυτή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αποδεικτικό στοιχείο κατά της επιλογής των 150 mmHg ως ορίου θεραπείας. Ο λόγος σύμφωνα με το ειδικό άρθρο σύνταξης είναι ότι η μελέτη ήταν μια post-hoc ανάλυση από τη μελέτη INVEST, μια τυχαιοποιημένη μελέτη που δεν είχε σχεδιαστεί ειδικά για να εξεταστούν διάφοροι στόχοι της αρτηριακής πίεσης. Επίσης οι συγγραφείς της μελέτης συνέκριναν την πρόγνωση των ατόμων που «ανταποκρίθηκαν» και αυτών που «δεν ανταποκρίθηκαν» στην αντιυπερτασική αγωγή μετά την τυχαιοποίηση. Αλλά υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η απόκριση στη θεραπεία είναι συνάρτηση των χαρακτηριστικών του ασθενούς, γνωστών ή αγνώστων, που μπορεί να επηρεάσουν ανεξάρτητα την ίδια την πρόγνωση.

Ο συγγραφέας του άρθρου υπερασπίστηκε το σχεδιασμό της αναδρομικής ανάλυσης, επισημαίνοντας ότι ο πληθυσμός της μελέτης αντανάκλαζε εκείνον του πραγματικού κόσμου των ασθενών τονίζοντας ότι οι περισσότεροι ασθενείς ηλικίας άνω των 60 είναι πιθανό να έχουν στεφανιαία νόσο.

Οι οδηγίες της JNC 8, που δημοσιεύθηκε τον Δεκέμβριο του 2013, βασίστηκαν στα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και συνιστούν ότι η φαρμακευτική θεραπεία να αρχίζει σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60, όταν η συστολική αρτηριακή πίεση φθάσει ή ξεπεράσει τα 150 mm Hg.

Η μεθοδολογία της JNC 8 διέφερε από εκείνη της JNC 7 το 2003, που δεν περιόριζε την ανάλυσή της σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Λεπτομέρειες για τη μελέτη:

Η μελέτη INVEST συμπεριέλαβε 22.576 ασθενείς ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτερους με υπέρταση που απαιτούσε φαρμακευτική αγωγή και συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο.

Τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς από 14 χώρες σε μια στρατηγική αντιυπερτασικής θεραπείας χρησιμοποιώντας είτε βεραπαμίλη-SR (φαρμακοκινητική παρατεταμένης απελευθέρωσης του φαρμάκου) ή ατενολόλη. Σε αυτή την post-hoc ανάλυση συμπεριλήφθηκαν ασθενείς 60 ετών ή μεγαλύτεροι με αρχική συστολική αρτηριακή πίεση 150 mmHg ή μεγαλύτερη κατά το χρόνο της έναρξης της μελέτης. Συνολικά μελετήθηκαν 8.354 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε συνδυασμό βεραπαμίλης-SR με τραντοραπρίλη ή θεραπεία με συνδυασμό ατενολόλης με υδροχλωροθειαζίδη. Η τιλοποίηση των φαρμάκων και της δόσης τους είχε σκοπό την επίτευξη των ορίων της JNC 5/6 της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mm Hg ή <130/85 mm Hg σε παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή / και νεφρικής δυσλειτουργίας).

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια. Στη συνέχεια διαιρέθηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με την αρτηριακή πίεση που επιτεύχθηκε:

- Ομάδα 1, συστολική αρτηριακή πίεση <140 mmHg
- Ομάδα 2, συστολική αρτηριακή

πίεση 140 έως <150 mmHg

- Ομάδα 3, ΣΑΠ ≥150 mmHg

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η πρώτη εμφάνιση του θανάτου (από κάθε αιτία), το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς στην ομάδα με συστολική αρτηριακή πίεση ≥140 mmHg οι ασθενείς ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, είχαν μεγαλύτερη αναλογία σε γυναίκες και Αφροαμερικανούς, είχαν υψηλότερο επιπολασμό προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου, επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, δερμικής στεφανιαίας παρέμβασης, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, ασταθούς στηθάγχης, σακχαρώδους διαβήτη, νεφρικής ανεπάρκειας, υπερχοληστερολαιμίας, και καρκίνου και είχαν υψηλότερη αρχική συστολική αρτηριακή πίεση. Οι ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση <140 mm Hg είχαν το χαμηλότερο ποσοστό πρωτογενών αποτελεσμάτων (9,36% για την ομάδα 1 έναντι 12,71% για την ομάδα 2 έναντι 21,32% για την ομάδα 3, αντίστοιχα, P <0,0001).

Συνοψίζοντας θα λέγαμε ότι η συγκεκριμένη μελέτη βραχυπρόθεσμα δεν είναι πιθανό να αλλάξει την τρέχουσα πρακτική στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης αλλά θα πρέπει να θεωρηθεί ως συμβολή στο σύνολο των αποδεικτικών στοιχείων που θα πρέπει να επανεξετάσουν στο πλαίσιο της διαδικασίας έκδοσης νέων κατευθυντήριων οδηγιών για την υπέρταση από το American College of Cardiology (ACC) και την American Heart Association (AHA) με την επίβλεψη του NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute).

β-Αναστολείς: Έχουν Όφελος στη Σταθερή Σπληθάγχη;

Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη παρατήρησης οι β-αναστολείς μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο θανάτου ή νέου επεισοδίου στα πρώτα χρόνια μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο αλλά όχι σε άλλες νεοδιαγνωσμένες καρδιαγγειακές νόσους. Η θνησιμότητα ή το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), μειώθηκε κατά 9% και ο κίνδυνος θανάτου κατά 10% σε περισσότερο από 3,7 χρόνια παρακολούθησης μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν β-αναστολείς σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν, μετά τον έλεγχο για άλλους παράγοντες τόνισε ο συγγραφέας Mark Hlatky.

Αλλά οι συσχετίσεις αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές μόνο στη δευτερογενή πρόληψη μετά από ένα πρόσφατο OEM με προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,85 για τη θνησιμότητα (95% όριο εμπιστοσύνης 0,79 - 0,92) και 0,87 για θάνατο ή OEM (95%CL 0,82-0,93), αναφέρουν οι ερευνητές στο Journal of the American College of Cardiology. Για άλλους ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου θανάτου με τη χρήση β-αναστολέων ήταν 1,02 (95% CL 0,91 - 1,15), και για τη θνησιμότητα ή OEM ήταν 1,03 (95% CL 0,93 - 1,13), γεγονός που δεν υποδηλώνει όφελος.

Οι ερευνητές επισήμαναν «Παρά τη γενική πεποίθηση ότι οι β-αναστολείς μπορεί να μειώσουν τα καρδιακά συμβάματα σε αυτούς τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου, η ένδειξη για τη χρήση των β-αναστολέων έχει μόνο μια σύσταση κατηγορίας IIB, με επίπεδο απόδειξης C' - γνώμη εμπειρογνομώνων μόνο. Αυτά τα φάρμακα έγιναν ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της σπληθάγχης καθώς βοηθούν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην εξαγωγή πλεονεκτημάτων σε

σκληρά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε μελέτες μετά από πρόσφατο OEM, καρδιακή ανεπάρκεια, και επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, χωρίς να υπάρχουν υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες μελέτες σε άλλες σταθερές καρδιαγγειακές νόσους.»

Αυτή η σχετικά αδύναμη θεμελιώδης θεραπεία αμφισβητήθηκε από ευρήματα μελέτης παρατήρησης από το REACH registry το 2012, τα οποία δεν δείχνουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης β-αναστολέων και καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο.

Οι ερευνητές πρότειναν να σχεδιαστούν τυχαιοποιημένες μελέτες για να διευθετήσει το καθαρό κλινικό όφελος της χορήγησης β-αναστολέων σε στεφανιαία νόσο χωρίς πρόσφατο OEM.

Σύμφωνα με τους Philippe Gabriel Steg, Htpital Bichat, Paris, και Ranil De Silva, Imperial College London αυτό είναι απίθανο να συμβεί στον πραγματικό κόσμο, γιατί απαιτείται μια εξαιρετικά μεγάλη και ακριβή μελέτη. Άσκησαν δε κριτική στη μελέτη των Hlatky και συν με ένα συνοδευτικό άρθρο σύνταξης, τονίζοντας την αδυναμία απομάκρυνσης των συγχυτικών παραγόντων και την άνιση εισαγωγή ασθενών στη μελέτη καθώς και την έλλειψη στοιχείων σχετικά με τις βασικές κλινικές παραμέτρους, όπως την παρουσία και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της σπληθάγχης, το ισχαιμικό φορτίο, τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, και το σημαντικότερο, τον τύπο και τη δόση της θεραπείας με β-αναστολέα. Επίσης, περίπου το 80% του πληθυσμού της μελέτης των 26.793 ασθενών που δεν ελάμβαναν β-αναστολέα κατά το προηγούμενο έτος, είχαν διακόψει τη χρή-



ση του μετά από ένα πρώτο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το υπόλοιπο 20% είχε διακόψει τη θεραπεία μετά από εκλεκτική στεφανιαία επαναγγείωση. Αυτή η σχεδίαση απέκλεισε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά, χωρίς επαναγγείωση, επεσήμαναν. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα μπορεί εν μέρει να οφείλονται στην ανεπαρκή ισχύ για να ανιχνεύσει όφελος των β-αναστολέων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο χωρίς προηγούμενο OEM, και της απουσίας ενδιαφέροντος για τον ευρύτερο πληθυσμό των σταθερών ασθενών με στεφανιαία νόσο που δεν συμπεριλήφθησαν σ' αυτή τη μελέτη προειδοποίησαν οι Steg και De Silva.

Είναι σημαντικό, πως όλες οι διαθέσιμες μελέτες παρατήρησης δεν έδειξαν βλάβη από τη χρήση β-αναστολέων σε ασθενείς με σταθερή σπληθάγχη. Καθώς η μελέτη επιβεβαιώνει ότι τα φάρμακα αυτά δεν είναι υποχρεωτικά για όλους τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, οι Steg και De Silva συνέστησαν μια εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση για τη συμπτωματική ανακούφιση της σπληθάγχης.

Είναι εξαιρετικά σημαντικό, τονίζουν, να βρούμε το «πιο φειδωλό» σχήμα που αφήνει τους ασθενείς χωρίς συμπτώματα με ελάχιστες παρενέργειες, καθώς είναι σημαντικό να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση στη θεραπεία αλλά και η βελτιστοποίηση της ποιότητας της ζωής και της κλινικής έκβασης ειδικά σε μια εποχή περιορισμένων πόρων υγειονομικής περίθαλψης.