

## American Heart Association 2024: Μια σύντομη περίληψη

ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΣ  
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΙΑΝΝΟΥΛΑΣ  
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ

**Επικοινωνία**  
Στέφανος Ζαφειρόπουλος  
szafeirop@gmail.com

**Σ**τις 16-18 Νοεμβρίου 2024 διεξήχθη στο Σικάγο των ΗΠΑ το ετήσιο συνέδριο της American Heart Association όπου παρουσιάστηκαν πολλές και ενδιαφέρουσες μελέτες. Στο ακόλουθο άρθρο θα περιγράψουμε τις σημαντικότερες μελέτες που προβλέπεται να επηρεάσουν σημαντικά την θεραπεία των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, κοιλιακή ταχυκαρδία, αρτηριακή υπέρταση και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

### OPTION

Η μελέτη OPTION που δημοσιεύτηκε παράλληλα στο *New England Journal of Medicine* εξέτασε τη σύγκριση μεταξύ σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου (Left Atrial Appendage Closure - LAAC) και μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε κατάλυση με καθετήρα. Η μελέτη είχε στόχο να αξιολογήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του LAAC σε σχέση με την αντιπηκτική αγωγή. Τα κριτήρια ένταξης ήταν η κολπική μαρμαρυγή και είχαν υποβληθεί ή θα υποβάλλονταν σύντομα σε κατάλυση με καθετήρα και με CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc σκορ  $\geq 2$  για άνδρες και  $\geq 3$  για γυναίκες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφαλείας ήταν αιμορραγία μη σχετιζόμενη με την επέμβαση, που περιελάμβανε μείζονα αιμορραγία και κλινικά σημαντική μη μείζονα αιμορραγία. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν σύνθετο που περιελάμβανε θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό) ή συστηματική εμβολή. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν οι μείζονες αιμορραγίες (συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων με την επέμβαση). Η μελέτη τυχαιοποίησε 803 ασθενείς, με μέση ηλικία σχεδόν 70 χρόνια, μία στους τρεις ασθενείς

ήταν γυναίκες και είχαν ένα μέσο CHA2DS2-VASc σκορ 3,5. Όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ασφαλείας, η στρατηγική της σύγκλισης ήταν ανώτερη σε σχέση με την αντιπηκτική αγωγή (8,5% vs 18,1%, HR: 0,44,  $p < 0,001$ ). Όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, η στρατηγική της σύγκλισης ήταν μη κατώτερη σε σχέση με την αντιπηκτική αγωγή (5,3% vs 5,8%,  $p < 0,001$  για μη κατωτερότητα). Οι μείζονες αιμορραγίες (συμπεριλαμβανομένων και των σχετιζόμενων με την επέμβαση) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (3,9% vs 5,0%). Καταληκτικά, το LAAC μείωσε τον κίνδυνο των μη σχετιζόμενων με την επέμβαση αιμορραγιών κατά 56% σε σύγκριση με την αντιπηκτική αγωγή, όχι όμως των μείζονων αιμορραγιών, με παρόμοια αποτελεσματικότητα όσον αφορά την μείωση του κινδύνου θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής.

Επομένως, το LAAC αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική λύση για ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής, ιδιαίτερα σε εκείνους που επιθυμούν να αποφύγουν τη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή λόγω του κινδύνου αιμορραγίας. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες. Επιπλέον, τα ποσοστά ισχαιμικών εγκεφαλικών ήταν πολύ χαμηλά και στις 2 ομάδες στα 3 χρόνια (1,2% vs 1,3%), γεγονός που μπορεί να οφείλεται, τουλάχιστον μερικώς, στο χαμηλό φορτίο της κολπικής μαρμαρυγής μετά την κατάλυση, και επομένως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης το ποιοι ασθενείς επωφελούνται από την αντιπηκτική αγωγή. Τέλος, για την σωστή χρήση αυτής της της στρατηγικής, χρειάζεται κέντρο με εμπειρία, ώστε να αποφύγουμε τις διαφυγές (leaks), οι οποίες έχουν αρνητική προγνωστική αξία.

## VANISH2

Η μελέτη VANISH2, που επίσης δημοσιεύθηκε στο New England Journal of Medicine, συνέκρινε

τη χρήση κατάλυσης με καθετήρα και των αντιαρρυθμικών φαρμάκων ως πρώτης γραμμής θεραπείας για την αντιμετώπιση της κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και εμφυτεύσιμο απινιδωτή (ICD). Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της κατάλυσης έναντι της φαρμακοθεραπείας (σοταλόλη ή αμιωδαρόνη). Η μελέτη περιέλαβε ασθενείς με ιστορικό Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια) και κλινικά σημαντικά επεισόδια κοιλιακών ταχυκαρδιών εντός των τελευταίων 6 μηνών πριν την τυχαιοποίηση στη μελέτη και χωρίς αντιαρρυθμική θεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν σοταλόλη ήταν αυτοί με κλάσμα εξώθησης πάνω από 20%, NYHA I ή II, χωρίς νεφρική ανεπάρκεια και χωρίς ιστορικό torsades de pointes, ηλεκτρικής καταιγίδας ή παράτασης του QT.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν σύνθετο και περιλάμβανε τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, ηλεκτρική καταιγίδα κοιλιακής ταχυκαρδίας (electrical storm), κατάλληλη εκφόρτιση του ICD ή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία κάτω από το όριο ανίχνευσης του ICD. Δευτερευόντως, εξετάστηκαν τα επιμέρους καταληκτικά σημεία και οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι επιπλοκές της κάθε στρατηγικής.

Η μελέτη περιέλαβε 416 ασθενείς, είχαν μέση ηλικία 68 έτη, το 93% ήταν άνδρες, όλοι είχαν ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, εμφυτεύσιμο απινιδωτή, μέσο κλάσμα εξώθησης στο 34% και παρακολουθήθηκαν για διάμεση διάρκεια 4,3 ετών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε στο 50,7% της ομάδας κατάλυσης έναντι 60,6% της ομάδας φαρμακευτικής θεραπείας, μια στατιστικά σημαντική μείωση της τάξης του 25%, ( $p = 0,03$ ). Αυτή η μείωση κυρίως οφείλεται στα λιγότερα σοκ από ICD και κοιλιακών ταχυκαρδιών κάτω από το όριο ανίχνευσης του ICD στην ομάδα κατάλυσης, ενώ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συχνότητα ηλεκτρικής καταιγίδας ή θανάτου. Σε μια ανάλυση υποομάδων, φάνηκε ότι η κατάλυση υπερείχε σημαντικά έναντι της σο-

ταλόλης, όχι όμως έναντι της αμιωδαρόνης. Όσον αφορά την ασφάλεια, οι σοβαρές μη θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες συνέβησαν στο 28,1% της ομάδας κατάλυσης και στο 30,5% της ομάδας φαρμακευτικής θεραπείας.

Συνολικά, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν την υπεροχή της κατάλυσης με καθετήρα έναντι της φαρμακευτικής θεραπείας στη μείωση των ανεπιθύμητων συμβάντων σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και κοιλιακές ταχυκαρδίες. Παρόλα αυτά, υπάρχει χώρος για βελτίωση στην πρόγνωση αυτών των ασθενών, όσο βελτιώνονται οι καθετήρες και οι τεχνικές της κατάλυσης, που μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερη χαρτογράφηση και κατάλυση της κοιλιακής ταχυκαρδίας. Απαιτείται βέβαια μεγάλη εξειδίκευση και έμπειρο κέντρο, καθώς πρόκειται για πολύ απαιτητική επέμβαση.

## CLEAR

Η μελέτη CLEAR, ήταν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που διερεύνησε εάν η χορήγηση σπιρονολακτόνης και της κολχικίνης σε έναν 2x2 σχεδιασμό σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) βελτιώνει την πρόγνωση.

Τα κριτήρια ένταξης ήταν ενήλικοι ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI ή υψηλού κινδύνου NSTEMI) που είχαν υποβληθεί σε διαδερμική αγγειοπλαστική.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε τέσσερις ομάδες, σπιρονολακτόνη (25 mg ημερησίως) ή placebo και κολχικίνη 0,5 mg ή placebo. Όσον αφορά την υπομελέτη της σπιρονολακτόνης, τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν σύνθετα, το πρώτο περιελάμβανε τον θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια ή νέα/επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια ενώ το δεύτερο τον θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα, εγκεφαλικό επεισόδιο ή νέα/επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 7.062 ασθενείς, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν έμφραγμα STEMI (95,1%), ενώ το 4,9% είχε NSTEMI, και η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν στα 3 έτη. Η σπι-

ρονολακτόνη δεν μείωσε ούτε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου ή νέας/επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας [σπιρονολακτόνη: 183 συμβάντα, placebo: 220 συμβάντα, HR: 0,91 (95% CI: 0,69–1,21, p=0,51)] ούτε και το δεύτερο πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο [σπιρονολακτόνη: 7,9%, placebo: 8,3%, HR: 0,96 (95% CI: 0,81–1,13, p=0,60)]. Όσον αφορά τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτές αναφέρθηκαν σε 7,2% των ασθενών στην ομάδα της σπιρονολακτόνης, με πιο συχνές την υπερκαλιαιμία και την γυναιοκομαστία και 6,8% στην ομάδα του placebo. Εν κατακλείδι, η σπιρονολακτόνη δεν μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με μελέτες όπως η RALES και η EPHEBUS όπου η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη έδειξαν όφελος σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ενώ η μελέτη CLEAR συμπεριέλαβε ασθενείς σε όλο το εύρος του κλάσματος εξώθησης.

Η ίδια μελέτη, στο δεύτερο σκέλος της, σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την επίδραση της κολχικίνης στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς μετά από OEM. Η φλεγμονή αποτελεί βασικό μηχανισμό στην αθηροσκλήρωση, ενώ προηγούμενες μελέτες όπως η COLCOT έχουν δείξει ότι η κολχικίνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων. Η μελέτη CLEAR συμπεριέλαβε 7.000 ασθενείς με μέσο χρόνο παρακολούθησης 3,2 έτη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο αποτέλεσμα που περιλάμβανε θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, επαναλαμβανόμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή μη προγραμματισμένη επαναιμάτωση των στεφανιαίων. Επιπλέον, εξετάστηκαν και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, όπως η μείωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στους τρεις μήνες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διάρροια και λοιμώξεις. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε στο 9,1% των ασθενών της ομά-

δας της κολχικίνης και στο 9,3% της ομάδας placebo, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (HR: 0,99, 95% CI: 0,85–1,16;  $p=0,93$ ). Παρόλα αυτά, η ομάδα της κολχικίνης παρουσίασε μεγαλύτερες μειώσεις στην CRP (-1,28 mg/L), υποδεικνύοντας βιολογική δραστηριότητα. Όσον αφορά την ασφάλεια, η διάρροια ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν κολχικίνη (10,2% έναντι 6,6%,  $p<0,001$ ), ενώ δεν υπήρξαν διαφορές στις σοβαρές λοιμώξεις ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η θεραπεία με κολχικίνη δεν μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με το placebo. Αν και η μείωση της CRP υποδηλώνει βιολογική δραστηριότητα, δεν υπήρξε κλινικά σημαντικό όφελος ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο. Η μελέτη CLEAR έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες, όπως η COLCOT, στην οποία η κολχικίνη είχε δείξει όφελος. Η μελέτη CLEAR αναδεικνύει τις προκλήσεις της βελτίωσης της πρόγνωσης μετά από OEM στη σύγχρονη εποχή και υπογραμμίζει την ανάγκη για νέες θεραπευτικές στρατηγικές, δεδομένου ότι ήδη το sacubitril-valsartan και οι αναστολείς SGLT2, έχουν αποτύχει να επιφέρουν θετικά αποτελέσματα.

## SUMMIT

Η μελέτη SUMMIT αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τριζεπατίδης, ενός διπλού αγωνιστή των υποδοχέων GIP και GLP-1, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) και παχυσαρκία. Μέχρι τώρα, τα διαθέσιμα δεδομένα από άλλες μελέτες, όπως με τη χρήση της σεμαγλουτίδης, εστιάζονταν κυρίως στη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Η μελέτη συμπεριέλαβε 731 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για τη λήψη τριζεπατίδης (μέγιστη δόση 15 mg/εβδομάδα) ή placebo, με παρακολούθηση έως 104 εβδομάδες. Τα κύρια καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν ένα σύνθετο αποτέλεσμα (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια ή επιδείνωση καρδιακής ανεπάρ-

κειας) και την αλλαγή στη βαθμολογία του ερωτηματολογίου KCCQ-CSS στις 52 εβδομάδες. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την αλλαγή στη δοκιμασία 6-λεπτης βάδισης (6MWD), το ποσοστό μεταβολής του σωματικού βάρους και της hs-CRP.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε στο 9,9% της ομάδας της τριζεπατίδης και στο 15,3% της ομάδας placebo (HR: 0,62,  $p=0,026$ ). Η βαθμολογία KCCQ-CSS αυξήθηκε κατά 19,5 μονάδες στην ομάδα τριζεπατίδης σε σύγκριση με 12,7 μονάδες στην ομάδα placebo (διαφορά: 6,9,  $p<0,001$ ). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα (αύξηση 26,0 μέτρων στην 6MWD έναντι 10,1 μέτρων), μείωση σωματικού βάρους (-13,9% έναντι -2,2%) και μείωση της hs-CRP (-38,8% έναντι -5,9%) στην ομάδα tirzepatide.

Παρά τα θετικά αποτελέσματα, η χρήση της τριζεπατίδης συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οδηγώντας σε διακοπή της θεραπείας στο 6,3% των ασθενών. Επιπλέον, το μικρό δείγμα και η περιορισμένη διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης αποτελούν σημαντικούς περιορισμούς, ενώ οι θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (8 στην ομάδα placebo έναντι 5 στην ομάδα τριζεπατίδης).

Η μελέτη SUMMIT ανέδειξε την πιθανή αποτελεσματικότητα της τριζεπατίδης στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στη μείωση της φλεγμονής και του σωματικού βάρους σε ασθενείς με HFpEF και παχυσαρκία. Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας επίδρασης της τριζεπατίδης, καθώς και για τη διερεύνηση του μηχανισμού δράσης της, ώστε να διαπιστωθεί εάν τα οφέλη οφείλονται αποκλειστικά στην απώλεια βάρους.

## BPROAD

Η μελέτη BPROAD αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της εντατικής ρύθμισης της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) (<120 mm Hg) συγκριτικά με τη συμβατική ρύθμιση (<140 mm Hg) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σκοπός ήταν να εξεταστεί αν η εντατική ρύθμιση μειώνει τον κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη και τους κινδύνους αυτής της προσέγγισης.

Η μελέτη συμπεριέλαβε 12.821 ασθενείς, ηλικίας 50 ετών και άνω, οι οποίοι είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαίοι σε δύο ομάδες: εκείνη της εντατικής ρύθμισης με στόχο ΣΑΠ <120 mm Hg και εκείνη της συμβατικής ρύθμισης με στόχο <140 mm Hg. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,2 χρόνια. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, θεραπείας ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο καταγράφηκε σε 1,65 συμβάντα ανά 100 ανθρωποέτη στην ομάδα εντατικής ρύθμισης και σε 2,09 συμβάντα ανά 100 ανθρωποέτη στην ομάδα συμβατικής ρύθμισης (HR: 0,79, 95% CI: 0,69–0,90, P<0,001), δείχνοντας σημαντική υπεροχή της εντατικής ρύθμισης. Η ανάλυση δευτερευόντων καταληκτικών σημείων έδειξε ότι η εντατική ρύθμιση μείωσε τον κίνδυνο θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 0,79, 95% CI: 0,67–0,92) αλλά δεν επηρέασε σημαντικά τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία (HR: 0,95, 95% CI: 0,77–1,17). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν σε παρόμοια ποσοστά και στις δύο ομάδες, αλλά η συμπτωματική υπόταση και η υπερκαλιαιμία ήταν πιο συχνές στην ομάδα εντατικής ρύθμισης.

Τα δυνατά σημεία της μελέτης περιλαμβάνουν το μεγάλο δείγμα, την τυφλή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και τα αυστηρά πρωτόκολλα παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης. Παράλληλα, υπήρχαν περιορισμοί, όπως ο ανοικτός χαρακτήρας της θεραπείας και η δυσκολία επίτευξης του στόχου ΣΑΠ στην ομάδα εντατικής ρύθμισης, καθώς μόνο το 60% των ασθενών πέτυχαν τον στόχο. Επιπλέον, η δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι περιορισμένη σε άλλους πληθυσμούς εκτός Κίνας.

Συμπερασματικά, η εντατική ρύθμιση της ΣΑΠ (<120 mm Hg) μείωσε σημαντικά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αν και συνοδεύτηκε από αυξημένο κίνδυνο για συμπτωματική υπόταση και υπερκαλιαιμία. Τα ευρήματα υποστηρίζουν τη σημασία αυστηρότερων στόχων για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ενώ απαιτείται στενή παρακολούθηση για την πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών.