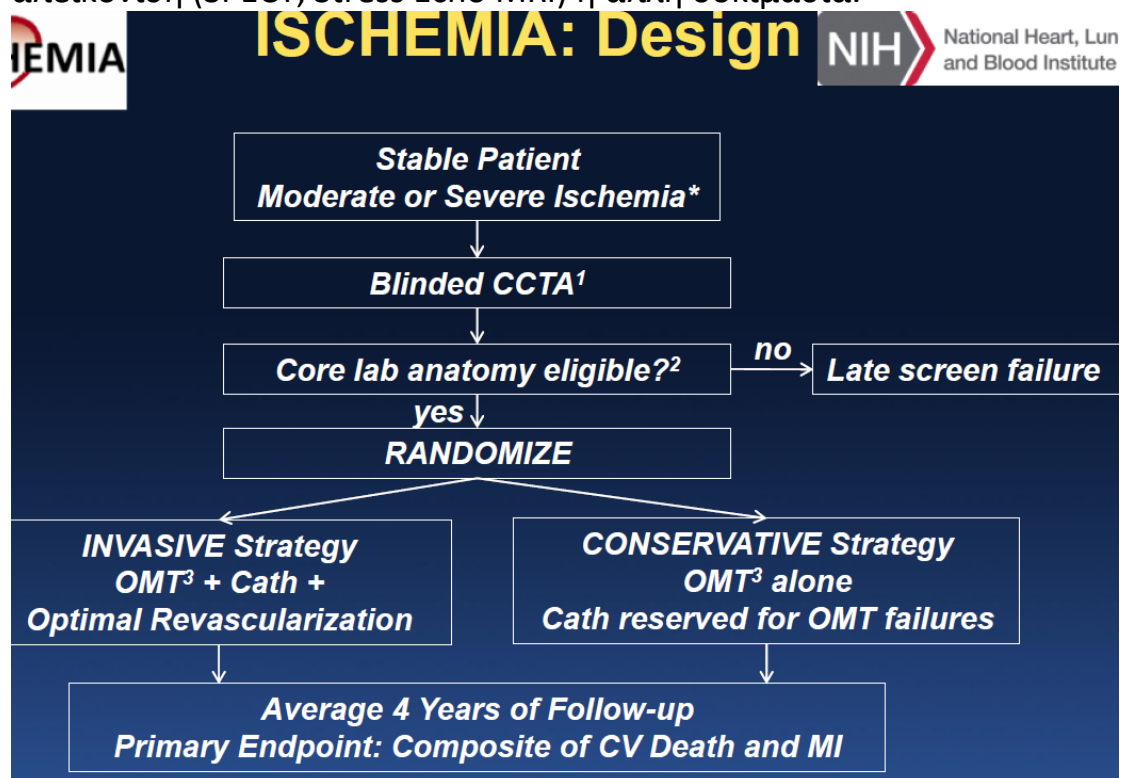


## ISCHEMIA TRIAL ... ήρθε στην κατάλληλη στιγμή

Η πολυαναμενόμενη μελέτη ISCHEMIA (πρωτο ανακοινώθηκε στο ΑΗΑ τον Νοέμβρη του 19) δημοσιεύτηκε την κατάλληλη στιγμή. Δεν γνωρίζω αν πρόκειται για απλή σύμπτωση ή ειρωνεία της τύχης. Να το εξηγήσω: Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς με σταθερή ΣΝ (στηθάγχη) ή Χρόνιο Στεφανιαίο Σύνδρομο με μέτρια - σοβαρή ισχαιμία και φυσιολογικό ΚΕ (μέσο 60%), μετά από 3.2 χρόνια παρακολούθηση δεν παρουσιάζουν διαφορά αν αντιμετωπισθούν συντηρητικά ή επεμβατικά (με επαναγγείωση). **Ετσι δεν πρέπει να ανησυχείτε για τους αρρώστους σας με παρόμοια χαρακτηριστικά της μελέτης που αναβάλατε την επαναγγείωση λόγω του κοροναϊού. Μπορείτε να περιμένετε ή και να ματαιώσετε την επέμβαση οριστικά. Εξάιρεση αποτελούν οι ασθενείς με ανυπόφορη στηθάγχη.**

### Τα πιο σημαντικά (highlights) της μελέτης

Η μελέτη διεξήχθη τη χρονική περίοδο 2012- 2018. Μεταξύ 8 518 δυνητικά υποψηφίων τυχαιοποίησε 5 179 ασθενείς(μέση ηλικία 64 έτη, 77% άνδρες, ΣΔ 42%, ιστορικό ΕΜ 19%, PCI 21%, CABG 4% και ΚΑ 4%) με σταθερή Στεφανιαία Νόσο με μέτρια προς σοβαρή ισχαιμία (50% σοβαρή, 33% μέτρια, 12% ήπια) προκληθείσα απο δοκιμασία με απεικόνιση (SPECT, Stress Echo MRI) ή απλή δοκιμασία.



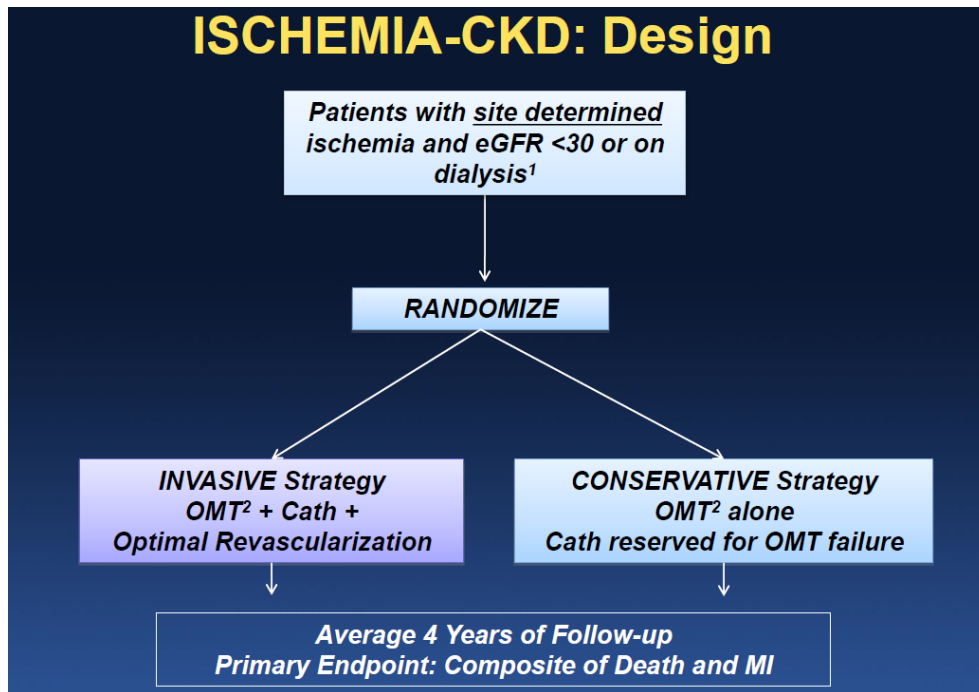
Μια ξεχωριστή ιδιαιτερότητα της μελέτης ήταν ότι η τυχαιοποίηση προηγήθηκε των δύο στρατηγικών που σαν σκοπό είχε να συγκρίνει: επαναγγείωση μαζί με ιδανική φαρμακευτική θεραπεία ή συντηρητικά (μόνο φαρμακευτική) θεραπεία. Μετά την τυχαιοποίηση περίπου τα 2/3 υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία (CTA) των στεφανιαίων για να αποκλεισθεί νόσος στελέχους ή να επιβεβαιωθεί ΣΝ. Απο την ομάδα της επεμβατικής στρατηγικής που σε CTA είχε υποβληθεί το 96% σε επαναγγείωση υπεβλήθη το 76% (P CI:74%, CABG: 26% ) ενώ απο τη συντηρητική το 26% (λόγω αδυναμίας ελέγχου των συμπτωμάτων). Οι συνολικές συχνότητες των πρωτογενών καταληκτικών σημείων (θάνατος, μη θανατηφόρο ΕΜ, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, επιτυχής ανάνηψη απο καρδιακή ανακοπή) στα 3.2 χρόνια ήταν 16.4% και 18.2% αντίστοιχα. Διαφορά δεν παρατηρήθηκε και στη θνητότητα που στα 4 χρόνια ήταν μικρή (6.4%) αλλά διαφορά δεν περίμεναν απο τον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης .

Οι ερευνητές και το αρθρο του εκδότη Antman EM, Braunwald E αναγνωρίζουν ότι επειδή η μελέτη δεν πρόκειται να επαναληφθεί πρέπει να έχει διάρκεια 10 χρόνια και γι' αυτό ελπίζουν σε χρηματοδότηση από το NIH.

Τα ευρήματα της μελέτης δεν εφαρμόζονται σε ασθενείς με ΟΣΣ, σημαντική νόσο στελέχους, χαμηλό ΚΕ, ΚΑ ταξης κατά ΝΥΗΑ III ή IV και για τους πολύ συμπτωματικούς παρά τη λήψη μεγίστης φαρμακευτικής θεραπείας.

## ISCHEMIA-CKD (τελικού σταδίου Νεφρική Νόσος)

Πληροφορίες για το τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια απουσιάζουν παντελώς.



Όπως και στη αρχική μελέτη έτσι και στην ομάδα των ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (777 ασθενείς, μέση ηλικία 63 έτη, γυναίκες 31%, ΣΔ 67%) η επεμβατική στρατηγική δεν φάνηκε να υπερτερεί της συντηρητικής (όχι μείωση θανάτου ή EM) 36.4% vs 36.7%. Μισοί απ τους αρρώστους που είχαν τυχαιοποιηθεί σε επεμβατική αγωγή δεν υποβλήθηκαν σε επαναγγείωση γιατί δεν είχαν σοβαρή ΣΝ στη ΣΦ παρά τη θετική ΔΚ. Διαφορά δεν παρατηρήθηκε ούτε στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία (θάνατος, μη θανατηφόρο EM, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, ανάνηψη από καρδιακή ανακοπή) (38.5vs 39.7%). Σημειώστε ότι το πρωτογενές καταληκτικό στη κύρια μελέτη ήταν δευτερογενές σε αυτή. Τα εγκεφαλικά ήταν αυξημένα στην επεμβατική αντιμετώπιση αλλά η νεφρική λειτουργία επιδεινώθηκε \*περισσότερες αιμοκαθάρσεις. Στη διάρκεια της παρακολούθησης τα ποσοστά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΣΦ ήταν 85% και 32% αντίστοιχα.

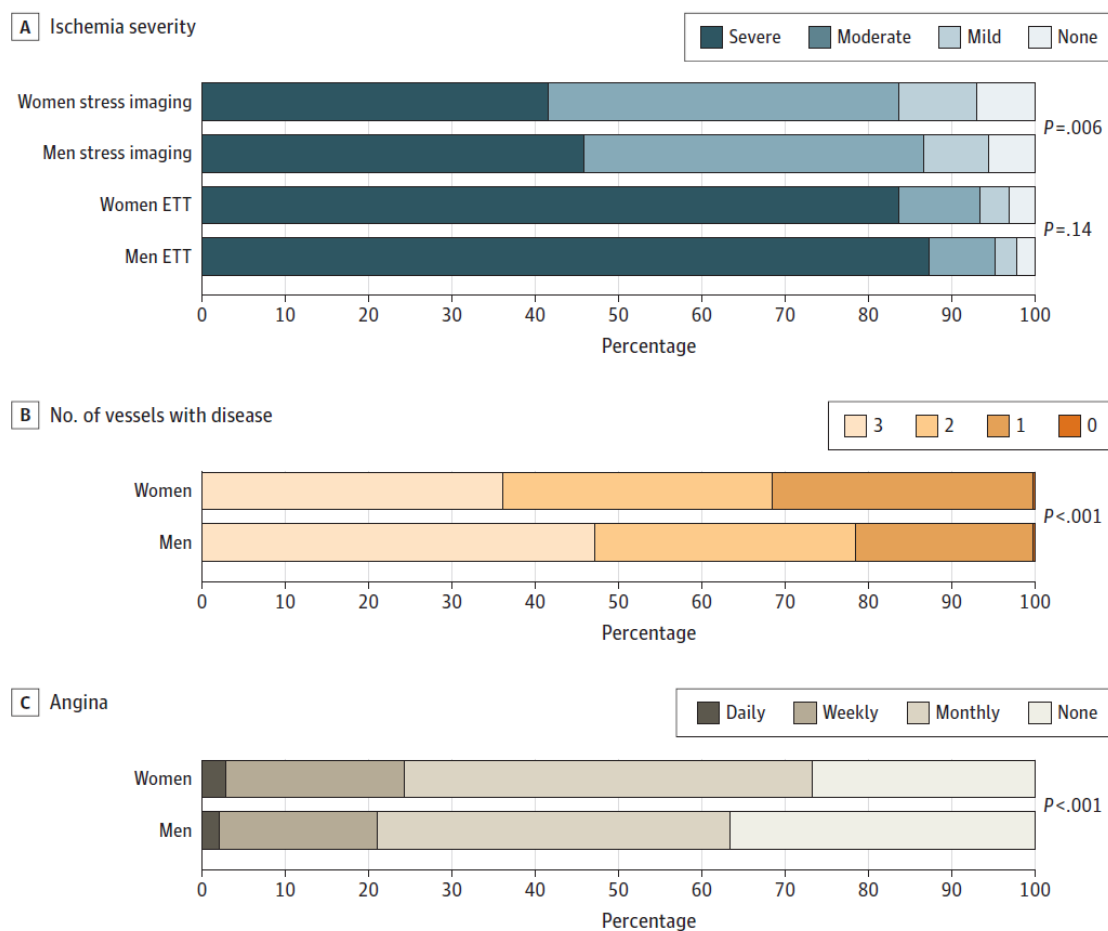
Στην ομάδα των νεφροπαθών υπήρχε μεγάλο ποσοστό ασθενών χωρίς στηθάγχη και η ποιότητα ζωής δεν μπορεί να αξιολογηθεί. Τα αποτελέσματα δεν ισχύουν για ασθενείς με πρόσφατο ΟΣΣ, έντονα

συμπτώματα και με ΚΕ < 35%. Συνολικά η αυξημένη θνητότητα των νεφροπαθών δεν επηρεάστηκε θετικά ή αρνητικά απο τη θεραπευτική αγωγή.

## ISCHEMIA ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Το ποσοστό των γυναικών στη μελέτη ήταν 23% (n: 1168). Είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Σε σύγκριση με τους άνδρες είχαν πιο συχνά στεφανιαία αγγεία χωρίς σημαντική απόφραξη (<50% του αυλού) (34% 11.3%. περισσότερα συμπτώματα στηθάγχης (παρά τη μικρότερη σημαντική ΣΝ και λιγότερη ισχαιμία στις απεικονιστικές μεθόδους κόπωσης, όχι όμως και στις απλές ΔΚ σε σύγκριση με τους άνδρες. Τα ευρήματα αυτά αντανακλούν τις εγγενείς διαφορές μεταξύ των φύλων στις πολύπλοκες σχέσεις μεταξύ στηθάγχης, αθηροσκλήρωσης και ισχαιμίας με συνέπειες στις δοκιμασίες κόπωσης και τη θεραπεία ασθενών με σταθερή ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Figure. Sex Differences in Ischemia Severity, Atherosclerosis, and Angina Among Randomized ISCHEMIA Trial Participants



Η σοβαρότητα της **ισχαιμίας** στη μελέτη ISCHEMIA καθορίζονταν σε κεντρικό εργαστήριο με προκαθορισμένα κριτήρια. (nuclear  $\geq 10\%$  ischemia; echo  $\geq 3$  segments of ischemia; cardiac magnetic resonance  $\geq 12\%$  ischemia and/or  $\geq 3$  segments with ischemia; exercise treadmill test  $\geq 1.5$  mm ST depression in  $\geq 2$  leads or  $\geq 2$  mm ST depression in single lead at  $< 7$  METs με στηθάγχη). Η ανατομική σοβαρότητα βασίζονταν στον δείκτη του Duke (MDPI). 1,261 ασθενείς είχαν score of 6 (three-vessel disease  $\geq 70\%$  or two-vessel disease  $\geq 70\%$  with proximal LAD) και 1,027 had a score of 5 (two-vessel disease  $\geq 70\%$  or three-vessel disease of  $\geq 50\%$  or an LAD with  $\geq 70\%$  obstruction).

- Κριτήρια αποκλεισμού
- Πρόσφατο ΟΣΣ,
- ΚΕ  $< 35\%$  ή ΚΑ NYHA III -IV,
- μη ανεκτή στηθάγχη,
- Προηγηθείσα PCI or CABG το τελευταίο χρόνο

### **CIAO ISCHEMIA ή αλλιώς INOCA syndr**

Ανακοινώθηκε στο ACC 2020

Οι Reynolds και συνεργευνητές περισυνέλεξαν 208 (66% γυναίκες σε σύγκριση με το 17% της κύριας μελέτης) ασθενείς που είχαν ελεγχθεί για συμμετοχή στη μελέτη αλλά επειδή η CTA δεν έδειξε αποφρακτική νόσο αποκλείστηκαν για συμμετοχή στη μεγάλη διεθνή μελέτη. Οι ερευνητές εκτίμησαν και συνέκριναν τα συμπτώματα και τη δοκιμασία κόπωσης με 1079 ασθενείς που συμμετείχαν στην ISCHEMIA και είχαν stress echocardiogram. Οι δυο ομάδες στις ΔΚ είχαν ίδιες έκταση ισχαιμίας παρ' ότι οι ασθενείς της CIAO δεν είχαν αποφρακτική νόσο.

Στο ένα χρόνο στους ασθενείς της CIAO το stress echo έγινε φυσιολογικό σε μισούς ασθενείς ενώ στο 45% χειροτέρευσε ή παρέμεινε το ίδιο με το βασικό. Η στηθάγχη βελτιώθηκε στο 42% των ασθενών, επιδεινώθηκε στο 14% και η φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο της στηθάγχης παρέμεινε ίδια. Οι μεταβολές στη ΔΚ και οι μεταβολές στα συμπτώματα δεν σχετίζονταν.

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες πονάνε και έχουν παθολογικές ΔΚ από τους άνδρες παρ' ότι λιγότερη ΣΝ. Μια εξήγηση έχουν τα μικρού μεγέθους αγγεία που ενδεχομένως περιορίζουν την αιματική ροή ακόμη και όταν οι αρτηρίες παραμένουν ανοικτές.

Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους ασθενείς χωρίς στηθάγχη αλλά μικρότερο από εκείνους με αποφρακτική νόσο. Συνεπώς οι γιατροί δεν πρέπει να τους καθησυχάζουν.

Φαίνεται ότι οι ενεργότητες της νόσου μεταβάλλονται με τις περιόδους του χρόνου που μερικές φορές είναι ενεργά και άλλα απουσιάζουν

- Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;Epub ahead of print.
- Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;Epub ahead of print.
- Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;Epub ahead of print.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;Epub ahead of print.
- Antman EM, Braunwald E. Managing stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 2020;Epub ahead of print.
- Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, et al. Sex differences in severity of coronary 1 artery disease, ischemia and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: insights from the ISCHEMIA trial. *JAMA Cardiol*. Published online March 30, 2020.
- Mendirichaga R, Jacobs AK. Sex Differences in Ischemic Heart Disease—the Paradox Persists *JAMA Cardiol*. Published online March 30, 2020