



Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη από 21 χώρες, η HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation

) , ανακοινώθηκε στο πρόσφατο αμερικανικό συνέδριο του ACC και δημοσιεύθηκε σε τρία άρθρα στο περιοδικό NEJM.

1,2,3

Η μελέτη ισχυρίζεται πως η χορήγηση στατινών σε υγιείς ανθρώπους με «ενδιάμεσο» κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη, ανεξάρτητα από τις τιμές της χοληστερίνης. Ιδιαίτερα για όσους παίρνουν φάρμακα για υπέρταση προτείνεται η χορήγηση και στατινής, κατά προτίμηση σε συνδυασμό σε πολυχάπι (polypill), ακόμα και αν έχουν τιμές χοληστερίνης κάτω από τις φυσιολογικές! Αυτό υποστηρίζεται με ενθουσιασμό και από το έντονα μεροληπτικό όπως και στις μελέτες IMPROVE-IT και SPRINT άρθρο σύνταξης του NEJM.

4

Ευτυχώς δεν διαπιστώθηκε πως φυσιολογικά άτομα χωρίς υπέρταση ωφελούνται από τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων! Δεν αποκλείουν όμως οι συγγραφείς της μελέτης και του άρθρου σύνταξης αυτό να βρεθεί σε επόμενη μελέτη!

Η HOPE-3 φαίνεται να εμφανίζει όλες τις αδυναμίες αντίστοιχων μελετών του παρελθόντος που χρηματοδοτήθηκαν όπως και σε αυτή την περίπτωση, αυτές και οι ερευνητές τους, από τις ενδιαφερόμενες φαρμακευτικές εταιρείες: στατιστικές μεθοδεύσεις διόγκωσης των αποτελεσμάτων, υποτίμηση των παρενεργειών, μη αναφορά της ολικής θνητότητας, μη δυνατότητα πρόσβασης ανεξάρτητων ερευνητών στα πραγματικά δεδομένα και τελικά αναντιστοιχία στατιστικής και κλινικής σημασίας των ευρημάτων. Η μόνη πρωτοτυπία είναι ο διαχωρισμός σε τρεις ενότητες, που την κάνει ιδιαίτερα περίπλοκη και δύσκολα κατανοητή. Μια ιδέα της κριτικής που γίνεται στη μελέτη από τη διεθνή ανεξάρτητη από οικονομικά συμφέροντα ιατρική κοινότητα δίνουν τα σχόλια στο Medscape Cardiology.⁵

Μελέτη HOPE-3: δώστε στατίνες στους λαούς!

Στόχος και αυτής της μελέτης είναι η αλλαγή των οδηγιών (guidelines) για την ακόμα μεγαλύτερη επέκταση των ενδείξεων χορήγησης στατινών σε υγιείς πληθυσμούς. Πόσοι είναι αυτοί οι «ενδιαμέσου κινδύνου» υγιείς κάθε εθνικότητας και φυλής που θα πρέπει να πάρουν στατίνες έχουν δεν έχουν υψηλή χοληστερίνη; Κατά τον Yusuf, κύριο ερευνητή της μελέτης HOPE-3, το 75% των ανδρών άνω των 55 ετών και το 75% των γυναικών άνω των 60 ετών!

6 Αν τώρα λάβουμε υπόψη μας και τους υγιείς «υψηλού κινδύνου» κάθε ηλικίας, αλλά και τους υγιείς χαμηλού κινδύνου με αυξημένες τιμές χοληστερίνης που ο γιατρός τους αυθαιρέτα τους δίνει στατίνη και προσθέσουμε τους ασθενείς που ήδη έχουν καρδιαγγειακή νόσο, μιλάμε για πλήρη «στατινοποίηση» του πλανήτη. Εξαιρεση θα γίνεται μόνο για όσους εμφανίζουν παρενέργειες από τις στατίνες, που τώρα θα ανακαλύπτονται τάχιστα και εκεί που δεν υπάρχουν και θα τίθενται σε άλλες κατά πολύ ακριβότερες θεραπείες.

Το πρόβλημα της παραπλανητικής παρουσίασης των αποτελεσμάτων της μελέτης ως μείωση του σχετικού κινδύνου (24%) στα 5,6 χρόνια διάρκειας της μελέτης, ενώ ο απόλυτος κίνδυνος για κάθε άρρωστο μειώνεται ελάχιστα (1.1%), ξεπερνιέται κατά τον ίδιο ερευνητή Yusuf από την ελπίδα ότι σε βάθος χρόνου η πιθανότητα ωφέλειας για κάθε άρρωστο από τη χορήγηση των στατινών θα αυξάνεται. Η μέχρι σήμερα όμως γνώση λέει το ακριβώς αντίθετο. Η ωφέλεια μετά τα πρώτα χρόνια αγωγής με στατίνες μειώνεται, ενώ εκείνο που αυξάνει είναι οι παρενέργειες. Εξήγηση για το τόσο μικρό ποσοστό μισοπάθειας στη μελέτη (1%) δε δόθηκε και θα πρέπει να αποδοθεί στη γνωστή τακτική παρόμοιων μελετών του αποκλεισμού από τη μελέτη εκείνων που στην αρχή της εμφανίζουν παρενέργειες και στον τρόπο σχεδιασμού της. Αναφέρεται όμως σημαντικό ποσοστό ανάπτυξης καταρράκτη σε εκείνους που έλαβαν στατίνη.

Ταυτόχρονα, στο ίδιο συνέδριο, ανακοινώθηκαν και τα αποτελέσματα της μελέτης GAUSS-3, που

όπως και η GAUSS-2,

προτείνει ως εναλλακτική λύση για εκείνους που δεν ανέχονται τις στατίνες τα νέα φάρμακα μηνιαίου κόστους 1000 περίπου ευρώ, τους PCSK9 inhibitors (evolocumab/Repatha και alirocumab/Praluent).

7,8

Αυτά όμως τα φάρμακα δεν έχουν αποδείξει την κλινική τους αποτελεσματικότητα στην πρόληψη καρδιακών και αγγειακών επεισοδίων, ούτε την ασφάλεια χορήγησής τους, καθώς φαίνεται να επηρεάζουν τις νοητικές λειτουργίες των ασθενών. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος επιμένει, παρά τις συστάσεις των «ειδικών», να χρειάζεται πολύ μεγάλες ποσότητες χοληστερίνης για να λειτουργήσει ικανοποιητικά.

Ένα σίγουρα καλό της μελέτης GAUSS-3 είναι η αποκάλυψη της πραγματικής συχνότητας των παρενεργειών των στατινών, που αναφέρεται ως μέχρι και 29% αντί για το 1% που δηλώνει η μελέτη HOPE-3! Άλλωστε το ίδιο ποσοστό παρενεργειών, κυρίως μυοπάθειας, από τις στατίνες (7-29%) δηλώνει ομόφωνα πριν ένα έτος, κατά σύμπτωση με την εμφάνιση των νέων φαρμάκων και η European Atherosclerosis Society.⁹ Αυτή η τεράστια διαφορά όμως δε θα εμποδίσει τους διαμορφωτές γνώμης γιατρών και κοινού, τους kols (key opinion leaders), να υποστηρίξουν με θέρμη και επί «τιμητική» αμοιβή και τις δυο μελέτες, την HOPE-3 και τη GAUSS-3, σε χιλιάδες συνέδρια, ιατρικά έντυπα και MME σε όλον τον κόσμο. Άλλωστε όσοι περισσότεροι θα παίρνουν στατίνες τόσο πιο πολλοί θα γίνονται «κατάλληλοι» λόγω παρενεργειών για χορήγηση νέων φαρμάκων. Η αρχή των συγκοινωνούντων δοχείων ισχύει και στα φάρμακα!

Στατίνες και MME – φωνάζει ο κλέφτης!

Μια νέα εκστρατεία έχει ήδη ξεκινήσει σε παγκόσμια κλίμακα σε όλα τα μέσα μαζικής ενημέρωσης (MME) με αφορμή τις νέες μελέτες υπέρ της ευρύτερης χρήσης των στατινών, αλλά και των νέων φαρμάκων δραστικής μείωσης της χοληστερίνης. Αδρά αμειβόμενοι kols μεγάλης και μικρής εμβέλειας μάλιστα φθάνουν στο σημείο να ισχυρίζονται πως στα MME πρέπει να μεταδίδονται μόνο θετικές ειδήσεις υπέρ των στατινών, γιατί οι αρνητικές, αν και πολύ λιγότερες, μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας και κίνδυνο για τον άρρωστο! Κάτι τέτοιο βέβαια καθόλου δεν αποδεικνύεται από τη μελέτη ερευνητή με πολλαπλούς χορηγούς από τη βιομηχανία των στατινών την οποία επικαλούνται, γιατί μια χλωμή στατιστική συσχέτιση δεν αποδεικνύει αιτιολογική σχέση όπως παραδέχεται και η ίδια η μελέτη (association does not mean causation!).^{10,11}

Το πόσο αστήρικτος είναι ο παραπάνω ισχυρισμός φαίνεται και από το ότι στις βορειοευρωπαϊκές χώρες όπου γίνεται πολύ περιορισμένη χρήση των στατινών, εκεί που υπάρχει ισχυρή ένδειξη, όπως σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο ή άτομα πραγματικά υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ο πληθυσμός είναι πολύ υγιέστερος και με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής συγκριτικά με την Αμερική, όπου συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο. Στη χώρα μας κάποιοι με το αζημίωτο υπέρμαχοι των στατινών προχωρούν ακόμα περισσότερο και προτείνουν να επιβληθούν συστάσεις ή και λογοκρισία στα MME, ώστε να μεταδίδουν μόνο τις θετικές ειδήσεις για τις στατίνες «για να προστατεύσουμε τους ασθενείς»! Θα ήταν

πολύ ενδιαφέρουσα μια μελέτη στην Ελλάδα για το πόσο «προστάτευσαν τους ασθενείς» οι επί αμοιβή, αλλά χωρίς δήλωση οικονομικών συμφερόντων των συγγραφέων, χιλιάδες και επί δεκαετίες δημοσιεύσεις και ομιλίες υπέρ των στατινών, που τις εμφάνιζαν χωρίς παρενέργειες και δια πάσαν νόσον και πάσαν ηλικίαν. Είναι οι ίδιοι συγγραφείς, που στο κλίμα της χοληστερινοφοβίας που καλλιέργησαν, στέρησαν από τον κόσμο μια από τις υγιεινότερες όπως απεδείχθη τροφές, τα αυγά!

Σήμερα που όλοι παραδέχονται το πραγματικά μεγάλο ποσοστό της μυοπάθειας από στατίνες και την επίπτωση στην παχυσαρκία, το διαβήτη, τον καταρράκτη και τις νοητικές λειτουργίες, είναι καιρός να επιβληθεί όχι λογοκρισία αλλά διαφάνεια στις ιατρικές ειδήσεις.^{12,13} Η δήλωση οικονομικών συμφερόντων των συγγραφέων είναι απαραίτητη στα ιατρικά περιοδικά και δυστυχώς δεν τηρείται στη χώρα μας από τους «προστάτες των ασθενών», με αποτέλεσμα τη παραπλάνηση και των γιατρών! Το ίδιο πρέπει να γίνει και στα ΜΜΕ, όπου πολύ συχνά φιλοξενούν πληρωμένες καταχωρήσεις υπό μορφή ρεπορτάζ ή άρθρων «ενημέρωσης του κοινού».

Επίλογος-Θεραπεύοντας τους υγιείς

Η «στατινοποίηση» του πλανήτη και η επέλαση νέων πανάκριβων φαρμάκων με λάβαρο την "πρόληψη" είναι προ των πυλών. Όμως η ελπίδα στην πρόληψη, που υπονοεί το όνομα της μελέτης HOPE-3, βρίσκεται αλλού: στη διακοπή του καπνίσματος, στη μεσογειακή διατροφή, στην αντιμετώπιση της επιδημίας παχυσαρκίας και διαβήτη, στην άσκηση και στη βελτίωση της ζωής των ανθρώπων. Στο άρμα της πρόληψης των καρδιαγγειακών παθήσεων οι στατίνες και οι PCSK9 inhibitors είναι οι τελευταίοι και προβληματικοί τροχοί!

Χρήστος Ντέλλος

14 Απριλίου 2016

Δήλωση οικονομικών συμφερόντων: καμία

Σχετικά άρθρα

1. [Από την IMPROVE-IT στη SPRINT: στο ίδιο έργο θεατές;](#)
2. [Ο δούρειος ίππος της IMPROVE-IT καίγεται!](#)
3. [Χοληστερόλη: όσο πιο χαμηλά τόσο πιο καλά; Ενδείξεις και «αποδείξεις».](#)
4. [Άσκηση και στατίνες-μια δύσκολη συμβίωση.](#)
5. [Ένα μήλο την ημέρα τις στατίνες κάνει πέρα! Ο αντίλογος στις νέες «οδηγίες» για χοληστερίνη.](#)
6. [Στατίνες δια πάσαν νόσον και πάσαν ηλικίαν;](#)

Αναφορές:

1. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016
2. Yusuf S, Bosch J, Zhu J, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016
3. Yusuf S, Lonn E, Prem P, et al. Blood pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016
4. Cushman WC, Goff DC. More HOPE for prevention with statins. *N Engl J Med* 2016
5. HOPE-3 study: Statins lower CV events in intermediate-CHD-risk patients. *Medscape Cardiology*. April 02, 2016
6. How does HOPE-3 change thinking about primary prevention? *CARDIOBRIEF*, April 2, 2016
7. Nissen S, Stroes E, Dent-Acosta R, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance. The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*, April 03, 2016
8. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Cardiol*. 2014
9. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement. Aetiology and Management. *European Heart Journal*.

February 18, 2015

10. Nielsen SF and Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. Eur Heart J 2015

11. Patrick D Hahn. Are statin news stories hazardous to your health? Canada Free Press. December 14, 2015

12. Mansi I, Frei C, Pharm D. Statins and new-onset diabetes mellitus and diabetic complications: a retrospective cohort study of US healthy adults. Society of General Internal Medicine 2015

13. Aseem Malhotra. The great statin con? Huffington Post. April 04, 2016