

WARRIOR trial:

Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH; Eileen Handberg, PhD; C. Noel Bairey-Merz, MD
April 04, 2025. [Medscape.com/ Cardiology](https://www.medscape.com/viewarticle/978454) yorumu ile

INOCA Yönetimi ile ilgili Belirsizlik Devam Ediyor

INOCA'yı Anlamak

Epikardiyal görüntülemeye gözle görülebilen (obstrüktif ve non-obstrüktif) koroner hastalığının yönetimi için iyi bilinmektedir, ancak hem kadın hem de erkek, iskemi kanıtı olan ancak en azından çıplak gözle net bir epikardiyal hastalığı olmayan hastaların en iyi şekilde nasıl yönetileceğini anlamak zordur. WISE çalışması, şu anda dünya çapında birçok çalışma, bunun büyüyen bir salgın olduğunu gösteriyor. Muhtemelen kadınlardaki iskemik kalp hastalıklarının yaklaşık yarısı, erkekler de bunu yakından takip ediyor. VA CART programındaki birçok anjiyogram, iskemi kanıtlarına rağmen neredeyse yarısında obstrüktif koroner hastalığın da olmadığını gösteriyor.

- 25 yıldan uzun süredir küçük damar disfonksiyonunu inceleniyor. Bahsedildiği gibi, sıklıkla eşlik eden, obstrüktif olmayan koroner kalp hastalığı nedeniyle, yüksek yoğunluklu statinlerin ve maksimum tolere edilen bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) veya anjiyotensin reseptör blokerinin (ARB) etkili bir tedavi olabileceğini öne süren bazı farmakolojik PROBE çalışmaları yapıldı. Bunun gerekçeleri: Bu hastaların çoğunun tedavi edilmemesi; klinik kılavuzların eksik olması ; onlara "risk faktörlerini tedavi edeceğiz, muhtemelen endişelenecek bir şey yok" diye güvence verilmesi.
- Obstrüktif koroner arterleri olmayan iskeminin (INOCA) daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu biliniyor, Teşhis konulduktan sonra riski en iyi şekilde nasıl azaltılabileceğini bilmek gerçek bir zorluktur

WARRIOR Çalışması

Amaç: bu kadın popülasyonu için en iyi tedavinin ne olduğuyla ilgili sorulan soruyu test etmek istendi. Son 25 yıldır bu kadınları gören uzmanlaşmış merkezlerde, tekrarlayan hastane yatışları, sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımı ve yüksek yoğunluklu statin ve orta doz ACEI veya ARB tedavisinin kullanımıyla başarı elde edildi, ancak bu yönetim şeklinin doğru olduğunu kanıtlamak için hiçbir zaman randomize bir çalışma yapılmadı.

- Deneyi pragmatik ve gerçek dünya olacak şekilde tasarladık, katılımcıları yüksek yoğunluklu bir statin, orta dozda bir ACEI veya ARB ve bebek aspirini ile normal bakıma kıyasla rastgele seçildi.

Bu, Savunma Bakanlığı tarafından finanse edildi çünkü ordunun yaklaşık %20'si kadın.

Hedef 4422 kişiyi kaydetmekti, ancak daha sonra COVID-19 oldu, tıpkı son birkaç yılda birçok klinik çalışmada olduğu gibi, 2476 katılımcı kaydedilebildi. Bunlar yaklaşık 5-6 yıl takip edebildik. Başlangıçtaki hedef hepsini 3 yıl takip etmekti, ancak buna ulaşılmadı.

Sonuçlar: Hasta sayısı ve takip süresi hedeflenene ulaşamamışsa da Sonuç olarak, takip süresi boyunca iki kol arasında bir fark yoktu ve bu nedenle normal bakım ile yoğun tıbbi tedavi arasında bir fark gösteremedi. Çalışma yetersiz güçte ve buna sebep olacak yüksek bir kontaminasyon oranı vardı. Bunu önceden planladı. Her grupta katılımcıların yaklaşık %30'unun tam tersi yönde hareket edeceği öngörüldü; normal bakım grubunda bu kadar yüksek bir sonuç elde edilemedi, ancak çalışmanın yeterli güç olmamasıyla birleşince kesin bir cevap elde edilemedi. Bu yüzden bu nötral olarak görülüyor.

Yorum ve açıklamalar: İlaç reçeteleme, bu tür ilaçların tolere edilebilirliği ve doğru popülasyonu belirleme yeteneği hakkında çok şey öğrenildi. Koroner anjiyografi veya koroner BT anjiyografisi (CTA) ile anatomileri tanımlanmış kadınları kaydedildi ve koroner CTA'sı olan kadınların koroner anjiyografisi olan kadınlara göre daha az eşlik eden hastalığı (komorbid hastalık) ve daha düşük risk profili olduğu bulundu.

Çalışma Yöntem ve Tasarım ve Yöntemi

Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial

Author links open overlay panelEileen M. Handberg PhD ^a, C. Noel Bairey Merz MD ^b, Rhonda M. Cooper-Dehoff PharmD ^{a c}, Janet Wei MD ^b, Michael Conlon MD ^d, Margaret C. Lo MD ^e, William Boden MD ^f, Susan M. Frayne MD, MPH ^{g h}, Todd Villines MD ⁱ, John A. Spertus MD, MPH ^j, William Weintraub MD ^k, Patrick O'Malley MD, MPH ^l, Bernard Chaitman MD ^m, Leslee J. Shaw PhD ⁿ, Matthew Budoff MD ^o, Andre Rogatko PhD ^p, Carl J. Pepine MD ^a

Nonobstrüktif koroner arter hastalığında olayları azaltmak için yapılan Kadın İskemi Çalışması (WARRIOR) çalışmasının gerekçesi ve tasarımı

Özet

Arka plan- Anjinal semptomları ve/veya iskemi belirtileri olan ve koroner anjiyografi için sevk edilen obstrüktif koroner arter hastalığı (INOCA) olmayan tüm kadınların yaklaşık yarısında majör olumsuz kardiyak olaylar (MACE), düşük yaşam kalitesi ve kaynak tüketimi açısından yüksek risk vardır. Yine de, kılavuzlar semptom yönetimine odaklanırken klinik uygulama genellikle yalnızca güvenceyi savunur. INOCA denekleri üzerinde yapılan pilot çalışmalar, MACE'yi sınırlamak için randomize, pragmatik bir deneme için gerekçe oluşturmak amacıyla yüksek yoğunluklu statinler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim

inhibitörleri (ACE-I) veya reseptör blokerleri (ARB) içeren yoğun tıbbi tedavinin (IMT) fayda sağladığını ileri sürmektedir.

Metodlar

Kadın İskemi ve Obstrüktif Olmayan Koroner Arter (*Women's Ischemia TRial to Reduce Events In Non-ObstRuctive CAD*) Hastalığı'nda Olayları Azaltma Denemesi, yaklaşık 70 ABD merkezinde INOCA'lı (NCT 03417388) 4.422 semptomatik kadında IMT ile olağan bakımın (UC) pragmatik bir stratejisinin çok merkezli, prospektif, randomize, kör sonuç değerlendirmesidir (PROBE tasarımı).

Hipotez- IMT'nin UC'ye kıyasla MACE'nin ilk oluşumunun primer sonucunu yaklaşık 2,5 yıllık takipte %20 oranında azaltacağıdır. İkincil sonuçlar arasında yaşam kalitesi, "göreve"/işe dönüş süresi, sağlık hizmeti kullanımı, anjin, kardiyovasküler ölüm ve 3 yıllık takipte bireysel birincil sonuç bileşenleri yer almaktadır. Çalışma, web tabanlı veri yakalama, e-onaylar, tek IRB ve strateji ilaçlarının doğrudan hastaların evlerine merkezi eczane dağıtımını kullanarak site ve hasta yükünü azaltmaktadır.

Sonuçlar

Bu çalışmanın sonuçları, INOCA'lı bu büyüyen ve zorlu kadın nüfusunun en iyi şekilde nasıl yönetileceğine ilişkin kılavuzlara bilgi sağlamak için gerekli önemli verileri sağlayacaktır.

2025 ACC sunumu ilk sonuçlar

<https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2025/03/26/21/53/warrior>

Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive CAD - WARRIOR

Mar 29, 2025

Carlos Dohse

Fred M. Kusumoto, MD, FACC; Elizabeth H Dineen, DO, FACC

Temel Bulgular:

- Primer sonuç: Göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye yatıştan kaynaklanan MACE (her nedene bağlı ölüm, MI, inme veya göğüs ağrısı veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış) söz konusu olduğunda, yoğun tıbbi tedavi (17,84%) ile normal bakım kollarında (16,17%) birincil sonuçta anlamlı bir fark görülmedi.
- Sekonder sonuçlar: Yaşam kalitesi, "göreve"/işe dönüş süresi, sağlık hizmeti kullanımı, angina, kardiyovasküler ölüm ve 5 yıllık takipte bireysel birincil sonuçlar olmak üzere ikincil sonuçlarda anlamlı bir fark görülmedi.
- Açıklama

WARRIOR, yoğun tıbbi tedavi ile olağan bakım kollarında MACE'de anlamlı bir fark göstermeyen tarafsız bir çalışma olmasına rağmen, koroner arter

hastalığı için risk faktörleri olan hastaların risk faktörleri değerlendirilmeli ve yüksek yoğunluklu lipid düşürücü ajanlar ve/veya ACE inhibitörü veya ARB ile tedavi edilmelidir.

Dahası, bu çalışma, savunmasız bir popülasyon olarak kabul edildikleri için INOCA'lı kadın popülasyonunun değerlendirilmesinde ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğunun kanıtıdır.

Kaynaklar:

Presented by Drs. Carl J. Pepine and Eileen Handberg at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC.25), Chicago, IL, March 29, 2025.

Kongre Yorum ve Açıklamaları

WARRIOR, Kadınlarda Nonobstrüktif Anginanın Yükünü Vurguluyor

İskemi belirtileri gösteren ancak obstrüktif koroner arter hastalığı (OKAH) olmayan kadınlarda yoğun tıbbi tedavi, WARRIOR çalışmasında ilk majör kardiyovasküler olayın ortaya çıkışını azaltmadı, ancak çalışmanın kesin bir sonuç gösterebilmesi için gücü yetersizdi. Bu nötral bir çalışmadır ve negatif bir çalışma olarak değerlendirilmemelidir. Birincil hipotezi test etmek için yeterli bağlılığı ve gücü yoktu. Bu sonuçlar, kardiyovasküler risk faktörleri olan kadınlarda statinlerin veya antihipertansif ilaçların kesilmesini onayladığı şeklinde yorumlanmamalıdır.

Bu büyük bir nüfus. Amerika Birleşik Devletleri'nde, tahmini 4-5 milyon kadın, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve baş dönmesi gibi kardiyak iskemi semptomlarını bildirdikten sonra tıbbi yardım arıyor ve bu semptomlar koroner BT anjiyogramı veya invaziv koroner anjiyografi ile değerlendirmeye tabi tutulacak kadar şiddetli. Bu kadınların yaklaşık yarısında OKAH olmadığı bulundu.

Angina İçin Hastaneye Yatışlar

Sonuçlar bu durumla ilişkili yüksek bir hasta ve hekim yükü olduğunu ve çok yüksek oranda tekrarlayan anjin hastane yatışı olduğunu gösteriyor. Bu kadınlar çok sayıda sağlık hizmeti kaynağı kullanıyor. Hipertansiyonları ve yüksek kolesterolleri var ve bunların agresif bir şekilde tedavi edilmesi gerekiyor.

Bu kadınlara dikkat edilmesi gerekiyor. Ağrının biraz farklı olduğu önyargısından kurtulmak gerekiyor ve semptomlarını göz ardı edip takip edilmeleri gerekmediği söylenmemeli. Takip edilmeleri gerekiyor. Bu kadınların eşlik eden hastalıkları var ve makul risk azaltma stratejileri almaları gerekiyor.

- WARRIOR çalışması, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 71 tıp merkezinde 2476 kadını (ortalama yaş, 60 yıl) değerlendirdi.
 - Çalışma popülasyonunun yaklaşık yarısı obeziteye sahipti ve çoğu hipertansiyon, yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) veya koroner kalp hastalığı aile öyküsü gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerine sahipti.
 - Hastalar, yüksek yoğunluklu statin, maksimum tolere edilebilir dozda bir ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri ve düşük doz aspirinden oluşan yoğun tıbbi tedaviyi almak üzere rastgele atandılar. Diğer yarısına normal bakım verildi, yani reçeteler ve diğer tedavilerle ilgili kararlar tedavi eden doktorun takdirine bırakıldı.
 - Beş yıllık takip sonucunda, ölüm, miyokard enfarktüsü, inme veya geçici iskemik atak veya kalp yetmezliği veya angina nedeniyle hastaneye yatışın ilk kez görülmesinin bileşimi olan primer sonlanım noktasında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Her iki gruptaki hastaların yaklaşık %16'sı 5 yılda bileşik son noktada bir olay yaşadı. Analiz edilen sekonder son noktalardan veya alt gruplardan herhangi biri için yoğun tıbbi tedavi ile olağan bakım arasında anlamlı bir fark yoktu.

COVID Pandemisi Çalışmaya Alımı Etkiledi

Çalışma, COVID-19 salgını sırasında ekibin hasta bulmada zorluk çekmesi nedeniyle yetersiz kaldı. Ülke pandemi nedeni ile kapandığında çalışma 6 ay boyunca kapatılmak zorunda kaldı ve bu, personel ve hastaların sağlık tesislerine gelememesiyle siteleri aktif tutma yeteneğimizi büyük ölçüde etkiledi. Bu durum, araştırmanın 4422 katılımcıyı kaydetme hedefinin çok gerisinde kalmasına neden oldu. Ayrıca, açık etiketli tasarım, hastaların belirlenen stratejiye uygun şekilde tedavi edilmemesi durumunda ortaya çıkan beklenenden daha yüksek çalışma kontaminasyonuna neden olmuş olabilir. Bu bir dereceye kadar bekleniyordu.

- Normal bakıma atanan hastaların bazı yoğun ilaçları alacağı ve yoğun tıbbi tedaviye atanan hastaların atanan ilaçlarından bazılarını almayacağı varsayıldı. Ancak bu, beklenenden daha sık gerçekleşti.

- Başlangıçta, normal bakım hastalarının %16'sı yoğun bakım ilaçları alıyordu ve yoğun bakım grubunun %52'si belirlenen stratejiye uymuyordu. her iki kolda da bağlılık zamanla daha da azaldı.

Ancak bunu hesaba katan bir duyarlılık analizinde:

Atanan tedavilere uyan kişilerde yoğun ilaç tedavisi için primer son nokta için tahmini tehlike oranı (Hazard ratio) 0,74'tür ve bu “kardiyovasküler olaylarda %25'lik bir azalma” olduğunu göstermektedir ki bu da yoğun tedavi için bir etkiyi potansiyel olarak desteklemektedir.

Yoğun tıbbi tedaviye alınan hastalarda LDL-K'deki azalma orta düzeydeydi ancak normal bakıma alınan hastalara göre anlamlı derecede düşüktü; zaman ortalamalı fark 7,6 mg/dL idi; ancak gruplar arasında kan basıncı kontrolünde tespit edilebilir bir fark yoktu.

Önemli Mesajlar

Araştırmacılar bir çalışmanın sonuca ulaşamaması durumunda bunun önemli olmadığı ve bundan ders çıkarılamayacağını düşünme eğilimindedir, ancak bu durumda **bu hasta popülasyonunun ne kadar önemli olduğu, bu hastalığın ne kadar yaygın olduğu, bu hastalık hakkında ne kadar az şey bilindiği ve yükün ne kadar yüksek olduğu** duyuldu.

- Çalışma süresince hastaların %17'sinin hastaneye yatırılması gerekti. Bu, altıda birden fazla, inanılmaz derecede bilgilendirici bir rakam.

Bu durumun fizyolojisi bizi şaşırtmaya devam ediyor. Vasküler reaktivite mi? Lipidler mi? Spazm mı? inflamasyon mu? Bu nüansların bazıları belki de bu çalışmanın alt çalışmalarından gelecektir