

Ἀντιυπερτασική θεραπεία, σταθερή στηθάγχη, PCSK9 σέ υπερχοληστερολαιμία, ήπαρίνη καὶ χειρουργική επέμβαση.

Παῦλος Κ. Τούτουζας

Καθηγητής - Διευθυντής τοῦ Ἑλληνικοῦ Ἰδρύματος Καρδιολογίας (ΕΛ.Ι.ΚΑΡ.)

Ἡ γυναῖκα εἶναι 75 ἐτῶν καὶ πάσχει ἀπὸ ὑπέρταση, κολπικὴ μαρμαρυγή, περιφερικὴ ἀποφρακτικὴ ἀρτηριοπάθεια μὲ ἥπια διαλείπουσα χωλότητα καὶ καταρράκτη. Ἡ πίεσή της ρυθμίζεται, συνήθως ἡ συστολικὴ εἶναι <140 mmHg καὶ κατὰ μέσον ὄρο ἡ πίεσή της εἶναι 136/72 mmHg. Τὰ φάρμακα ποὺ παίρνει εἶναι ἀρκετά: μετοπρολόλη 100 mg ἡμερησίως, ἀπιξαμπάνη 5 mg δις ἡμερησίως, διουρητικὸ γλωροθαλιδόνη 25 mg ἡμερησίως, ἀσπιρίνη 80 mg καὶ ἀτορβαστατίνη 10 mg καθημερινῶς. Δὲν ἔχει σημειωθεῖ ἀλλεργικὴ ἀντίδραση στὰ φάρμακα, δὲν καπνίζει, ἔχει βάρους μᾶλλον φυσιολογικὸ μὲ Δείκτη Μάζας Σώματος 26 Kg/m² ἐπιφανείας. Οἱ σφυγμοὶ συνήθως εἶναι 70-72/λ, δὲν ὑπάρχουν ἄλλα παθολογικὰ στοιχεῖα ἀπὸ τὴν ἐπισκόπηση, ψηλάφηση, ἀκρόαση. Μὲ τὴν ἀτορβαστατίνη ἡ χαμηλὴ LDL χοληστερόλη εἶναι 87 mg%, ἡ HDL 65 mg% καὶ ἡ ὀλικὴ 174 mg%. Ὡς πρὸς τὰ νεφρά, ἡ κρεατινίνη εἶναι καλὴ, 0,9 mg.

Τὸ ἐρώτημα ποὺ τίθεται εἶναι ἐὰν θὰ διατηρηθεῖ ἔτσι καλὰ ἐπὶ περισσότερα χρόνια α) μὲ τὴ συστολικὴ πίεση αὐτὴ ποὺ ἔχει, δηλαδὴ ≤140 mmHg ἢ β) θὰ πρέπει ἡ θεραπεία νὰ στοχεύει σὲ συστολικὴ πίεση 120 mmHg ἢ χαμηλότερα. Ὑπάρχουν βέβαια μελέτες, οἱ ὁποῖες ἔχουν δείξει πολλαπλὲς ὠφέλειες ὅσο χαμηλότερη εἶναι ἡ συστολικὴ πίεση. Ὅμως, γρήγορα ἤρθαν οἱ διαμαρτυρίες στοὺς πάσχοντες ἀπὸ διαβήτη, ὅπου συστολικὴ πίεση <120 mmHg ὀδηγεῖ σὲ αὐξηση τῆς νοσηρότητος καὶ θνησιμότητος. Καὶ τὸ ἐρώτημα ἐπανερχεται, ποῦ θὰ

πρέπει νὰ στοχεύουμε, στὰ ≤140 ἢ ≤120 mmHg. Ἀσφαλῶς ὅλοι ἔχουμε τὴν ἐμπειρία ἐνοχλήσεων σὲ πολὺ χαμηλὴ πίεση στοὺς ὑπερτασικούς. Ὅρισμένοι αἰσθάνονται ἄσχημα καὶ συχνὰ τοὺς συμβουλεύουμε νὰ σηκώνονται ἀργά, μὲ προσοχὴ ἀπὸ τὸ κρεβάτι ἢ τὸ κάθισμα ὄρθιοι καὶ τὰ τοιαῦτα. Ἀλλὰ τὸ θέμα ἐδῶ εἶναι ὅτι ἡ πάσχουσα ἔχει καὶ προβλήματα ἀπὸ τὸ ἀρτηριακὸ τοίχωμα. Καὶ αὐτὰ ἔχουν σχέση μὲ στεφανιαία νόσο καὶ ἐγκεφαλικό. Δὲν ἔχει λοιπὸν διαβήτη, ἀλλὰ πηγαίνει τόσο καλὰ μὲ τὴ ρύθμιση τῆς πίεσης καὶ τῆς χοληστερίνης. Ἐὰν μάλιστα θέλουμε νὰ προσδιορίσουμε τὸν κίνδυνο προσβολῆς ἀπὸ καρδιαγγειακὸ ἐπείσοδιο, τότε τὸ ποσοστὸ αὐτοῦ τοῦ κινδύνου κατὰ τὴν προσεχῆ δεκαετία εἶναι 7%. Δηλαδὴ εἶναι ἀρκετά καλὸ αὐτὸ τὸ ποσοστὸ, ὁ ἄνθρωπος εἶναι 75 ἐτῶν καὶ ἡ λογικὴ λέει νὰ τὸν ἀφήσουμε μὲ συστολικὴ πίεση ≤140 mmHg γιὰ νὰ προχωρήσει πρὸς τὰ 95 καὶ 105, χωρὶς νὰ διακινδυνεύουμε μὲ τιμὲς ≤120 mmHg.

Στοὺς >80 ἐτῶν βέβαια συνιστᾶται ἡ ἀντιυπερτασικὴ θεραπεία, ὅπως ἀναφέρεται σὲ πρόσφατη μελέτη ἠλικιωμένων ὑπερτασικῶν ἀσθενῶν, μέσης ἡλικίας 84 ἐτῶν. Ἐδῶ οἱ λαμβάνοντες ἀντιυπερτασικὴ ἀγωγή εἶχαν ἀρτηριακὴ πίεση 144/78 mmHg κατὰ μέσον ὄρο καὶ μὲ τὸ ἀποτέλεσμα αὐτὸ ἐπετεύχθη μείωση τῆς καρδιακῆς ἀνεπάρκειας σὲ ποσοστὸ 64% καὶ τῆς ὀλικῆς θνησιμότητος κατὰ 21%, ἔναντι τῶν ὑπερτασικῶν μαρτύρων ποὺ ἐλάμβαναν placebo. (*Clinical Decisions, Blood-*

Pressure Control, James S. Yeh: A Woman with Hypertension, G. Bakris: Maintain the Current Antihypertensive Regimen, N Engl J Med 373;22, 2180-2181).

Η διαδερμική επέμβαση σε στεφανιαία αρτηρία και διάνοιξη στενώσεως με μπαλόνι-stent βελτιώνει ασφαλώς την ισχαιμία του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και γενικά σταθερή ισχαιμία του μυοκαρδίου, αλλά, περιέργως δεν βελτιώνει το προσδόκιμο επιβιώσεως των πασχόντων. Αντιθέτως, σε ασθενείς με όξυ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάσπαση του ST στο ΗΚΓράφημα ή ίδια επέμβαση αυξάνει τα έτη ζωής. Θετική επίσης είναι η αγγειοπλαστική με προσθήκη ήμερων ζωής σε προσβληθέντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST, με αντίστοιχη ελάττωση επιπλοκών, έγγυς και άπωτέρων.

Ός προς τη σταθερή στηθάγχη, άναμενόμενα αποτελέσματα είχαν οι S.P. Sedlis και συν. σε πρόσφατη μελέτη επί 2.282 ασθενών, πασχόντων από σταθερή ισχαιμική καρδιοπάθεια, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική επέμβαση από τον Ιούνιο 1999 μέχρι τον Ιανουάριο 2004. Αρχικά κατά την παρακολούθηση επί 4,6 έτη κατά μέσον όρο αυτών των ασθενών, δεν σημειώθηκε διαφορά στην επιβίωση συγκριτικά με μάρτυρες, οι οποίοι έπασχαν από σταθερή στηθάγχη - ισχαιμία του μυοκαρδίου και άκολουθοῦσαν συντηρητική φαρμακευτική θεραπεία. Στην ίδια μελέτη οι έρευνητές παρακολούθησαν επί 15 έτη 1.211 ασθενείς, ποσοστό 53% του αρχικού πληθυσμού. Ο μέσος χρόνος της παρακολούθησης αυτών των ασθενών από 0-15, ήταν 11,9 έτη. Διαπιστώθηκαν 284 θάνατοι, ποσοστό 25% από την ομάδα των υποβληθέντων σε αγγειοπλαστική και 277, ποσοστό 24% από τους πάσχοντες που άκολουθησαν συντηρητική θεραπεία. Όστε επιβεβαιούνται οι παλαιότερες παρατηρήσεις, δηλαδή τα αποτελέσματα είναι άρνητικά και στην πρόσφατη αυτή δημοσίευση έρευνας ως προς το ρόλο της αγγειοπλαστικής σε σταθερή στηθάγχη ισχαιμία του μυοκαρδίου. Βέβαια, το θετικό της επέμβασης είναι ότι οι πάσχοντες με την αγγειοπλαστική άνακουφίζονται από τη στηθάγχη, δεν έχουν συμπτώματα. (S.P. Sedlis et al, *Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease, N Engl J Med 2015;373:1937-46*).

Άναστολείς PCSK9 και ελάττωση LDL χοληστερόλης αίματος. Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα με τα όποια καθίσταται άνευρηγής

(inactivated) ή Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin type 9, **PCSK9**. Η άδρανοποίηση αυτή οδηγεί σε ελάττωση της αποδόμησης των υποδοχέων της LDL χοληστερόλης, οι όποιοι έπανακυκλοφορούν και έρχονται προς την έπιφάνεια των ήπατικών κυττάρων, όπου ελαττώνουν τις τιμές της LDL χοληστερόλης αίματος. Σχετικές έρευνες έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα με σημαντική ελάττωση της LDL χοληστερόλης και μείωση καρδιαγγειακών έπεισοδίων.

Η **άλιροκουμάμπη** (alirocumab) και η **έβολοκουμάμπη** (evolocumab) είναι τα δύο φάρμακα PCSK9, τα όποια έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες. Χορηγούνται σε ένεση υποδορίως και προκαλούν μεγάλη ελάττωση της LDL χοληστερόλης, ή όποια συγκριτικά με τους μάρτυρες που έπαιρναν placebo φθάνει το 39-62% με άλιροκουμάμπη και 47-56% με έβολοκουμάμπη. Μάλιστα, σε ποσοστό 37% των ασθενών που έπαιρναν έβολοκουμάμπη και 24% των ασθενών με άλιροκουμάμπη, η LDL εύρεθη πολύ χαμηλά, $\leq 25\text{mg}\%$ σε δύο διαδοχικές μετρήσεις. Τα φάρμακα αυτά συνήθως χορηγούνται σε συνδυασμό με στατίνη. Οι μελέτες συνεχίζονται ως προς τις ένδεχόμενες παρενέργειες (γαστρεντερικές, μεταβολικές κ.ά.) σε ένηλικους με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή οικογενή έτερόζυγο ή και όμόζυγο, καθώς επίσης σε ασθενείς με διαβήτη και περιπτώσεις που δεν μπορούν να παίρνουν στατίνη.

Πρόσφατα, η μελέτη IMPROVE-IT έδειξε ότι με PCSK9, συγκριτικά με όμάδα μαρτύρων, προκλήθηκε σημαντική ελάττωση της LDL χοληστερόλης, ή όποια συνοδευόταν με μείωση των καρδιαγγειακών έπεισοδίων, χωρίς αύξηση του κινδύνου καρκίνου. Γενικά, οι μελέτες μέχρι σήμερα έχουν δείξει ότι, πέραν της ελάττωσης της LDL, η PCSK9 προκαλεί επίσης μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL χοληστερόλης. Πιστεύεται ότι είναι η πτώση της LDL χοληστερόλης που συνοδεύεται από την ελάττωση των καρδιαγγειακών έπεισοδίων, όμως μέχρι σήμερα αυτή η θέση δεν είναι βεβαιωμένη και έρευνητές συνιστούν περαιτέρω έρευνα του θέματος. (B. M. Everett et al: *Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors The Clinical Benefit of Lipid Drugs, N Engl J Med 2015;373:1588-1591*).

Είναι άναγκαία η χορήγηση ήπαρίνης ως άπαραίτητη γέφυρα κατά τη διακοπή της αντιπηκτικής άγωγής με βαρφαρίνη ή δικουμαρόλη

πριν και μετά από μία χειρουργική επέμβαση; Για να υπάρξει καλή αϊμόσταση σε μία ἔγχειρηση, π.χ. κοιλίας, συνιστάται διακοπή τῆς ἀντιπηκτικῆς θεραπείας πέντε ἡμέρες πρὸ τῆς ἐπεμβάσεως και ἔναρξη χορηγήσεως πάλι τοῦ ἀντιπηκτικοῦ 24 ὥρες μετὰ τὴν ἐπέμβαση. Ἐπὶ σειρὰ ἐτῶν ὑπῆρξε ἀμφιβολία στοὺς ἐρευνητὲς ἂν ἦταν πράγματι ὠφέλιμη και προστατευτικὴ ἢ ὑποδόρια χορήγηση ἡπαρίνης χαμηλοῦ μοριακοῦ βάρους κατὰ τὶς ἡμέρες διακοπῆς τοῦ Sintrom. Οἱ ἐρευνητὲς James D. Douketis και συν. δημοσίευσαν πρόσφατα σχετικὴ μελέτη ἐπὶ 1.884 ἀσθενῶν, ἐκ τῶν ὁποίων οἱ 950 δὲν ἔπαιρναν ἡπαρίνη ὡς θεραπευτικὴ γέφυρα πρὸ, κατὰ και μετὰ τὴν ἔγχειρηση και 934 ὑπεβλήθησαν σ' αὐτὴν τὴν bridging therapy με ἡπαρίνη. Ὡς πρὸς τὴ θρομβοεμβολικὴ νόσο, παρατηρήθησαν ἐπεισόδια σε ποσοστὸ 0,4% στὴν ὁμάδα χωρὶς θεραπευτικὴ γέφυρα και 0,3% στὴν bridging group, δηλαδὴ στοὺς ἀσθενεῖς οἱ ὁποῖοι κατὰ τὴν ἔγχειρηση ἔπαιρναν

ἡπαρίνη. Ὡς πρὸς τὴν ἐπίπτωση τῆς μείζονος αἱμορραγίας, τὸ ποσοστὸ ἦταν 1,3% στὸ no bridging group και 3,2% στὸ bridging group. Καὶ ἐπειδὴ εἶναι ἐντυπωσιακὰ τὰ ἀποτελέσματα, νὰ τὸ ποῦμε πάλι στὴν ἑλληνικὴ, ὅτι με τὸ νὰ ἐπιμένουμε στὴ χορήγηση ἡπαρίνης πρὸς κάλυψη τοῦ χρόνου διακοπῆς τοῦ ἀντιπηκτικοῦ, οἱ μὲν θρομβοεμβολές εἶναι περίπου ἴδιες χωρὶς στατιστικὴ σημασία, οἱ δὲ μείζονες αἱμορραγίες εἶχαν στατιστικὴ διαφορὰ και ἦσαν περισσότερες, 3,2%, στὴν ὁμάδα ποὺ ἔπαιρνε ἡπαρίνη. Σαφῶς μεγαλύτερο ποσοστὸ ἀπὸ τοὺς ἄλλους ποὺ χειρουργήθησαν χωρὶς νὰ καλύπτονται με λήψη ἡπαρίνης. Ἐντυπωσιακὰ τὰ ἀποτελέσματα και εἴμαστε ἐν ἀναμονῇ ὁδηγιῶν ἀπὸ τὴν εἰδικὴ ἐπιτροπὴ τῆς Καρδιολογικῆς Ἑταιρείας Εὐρώπης τὲ και Ἀμερικῆς. (*J. D. Douketis et al: Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation, N Engl J Med 2015;373:823-33*).



«Τουλίπες, ὀρτανσίες και ἄλλα ἄνθη σὲ βάζο»

Jacques-Joseph Baile