

## ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Δημήτριος Ζ. Ρίχτερ MD, FESC, FAHA

Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής Ευρωκλινικής Ἀθηνῶν

# Φαρμακευτικές ἐξελίξεις στὴν καρδιολογία τὴν τελευταία πενταετία

**Η** μείωση στὴ θνησιμότητα ἀπὸ καρδιαγγειακά νοσήματα ἀποτελεῖ διαχρονικά τὸ success story τῆς Ἰατρικῆς καὶ εἶναι τόσο μεγάλη, ὥστε σὲ χῶρες ὅπως οἱ ΗΠΑ ὁ καρκίνος κοντεύει πλέον νὰ ξεπεράσει τὰ καρδιαγγειακά ὡς κύρια αἰτία θανάτου τοῦ πληθυσμοῦ.

Οἱ εἰδικοί ἀποδίδουν τὴν τεράστια βελτίωση στὰ καρδιαγγειακά στὸν περιορισμὸ τοῦ καπνίσματος, τὸν ἔλεγχο τῆς χοληστερόλης μὲ τις στατίνες, τὴν καλύτερη ρύθμιση τῆς ὑπέρτασης μὲ προηγμένες φαρμακευτικὲς θεραπείες, τις προόδους στὴν ἐπεμβατικὴ καρδιολογία μὲ τὰ στέντ, κ.λπ.

Ἡ τελευταία πενταετία δὲν ὑστέρησε σὲ καλὰ νέα, μολονότι ἡ πρόοδος πού διατελέστηκε φαρμακευτικά ἦταν μικρότερη ἀπὸ ἄλλες ἐποχές.

Ἡ καρδιολογία βρῖσκεται δέσμια τῆς ἐπιτυχίας τῆς. Ἔχουμε πολὺ καλὲς θεραπείες, μὲ ἀποδεδειγμένη μείωση τῆς καρδιαγγειακῆς καὶ ὀλικῆς θνησιμότητας καὶ κάθε νέο φάρμακο πρέπει νὰ δοκιμαστῆ εἴτε ἐπιπρόσθετα στὴν ὑπάρχουσα θεραπεία εἴτε ἀπέναντί τῆς. Αὐτὸ κάνει ἐξαιρετικὰ ἀκριβὸ καὶ ριψοκίνδυνο τὸν σχεδιασμὸ παρόμοιων μελετῶν, διότι χρειάζονται πάρα πολλοὶ ἀσθενεῖς μὲ ἀμφισβητούμενα ὀφέλη ὡς πρὸς τὸ ἀποτέλεσμα. Ἡ περίπτωση τῆς Pfizer, πού μὲ τὸν CETP ἀναστολέα τῆς τὴν τορσετραπίδη, ἐτοιμαζόταν νὰ σαρώσει τὴν καρδιαγγειακὴ ἀγορὰ καὶ φαρμακευτικὴ φροντίδα καὶ τελικὰ κατέληξε σὲ ἀπώλειες σχεδὸν 1 δισ. \$ μὲ τὸ φάρμακο νὰ ἀποσύρεται λόγω περισσοτέρων θανάτων σόκαρε τὴ φαρμακευτικὴ ἀγορὰ καὶ ἔκανε τὴν φαρμακευτικὴ ἐταιρία νὰ σταματήσει τὴν ἔρευνα καὶ ἀνάπτυξη στὸ καρδιαγγει-

ακό καὶ νὰ στραφῆ στὴ νευρολογία καὶ τὴν ὀγκολογία.

Σίγουρα τὰ πιὸ καινοτόμα φάρμακα τῆς τελευταίας πενταετίας στὴν καρδιολογία εἶναι τὰ νεότερα ἀπὸ τοῦ στόματος ἀντιπηκτικά (δαβιγατράνη, ἀπιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη καὶ ἀναμένεται σύντομα ἡ ἐντοξαμπάνη). Τὰ φάρμακα αὐτὰ εἶναι πολὺ πιὸ εὐχρηστα, δὲν χρειάζονται τακτικὲς μετρήσεις γιὰ τὴ ρύθμιση τῶν ἐπιπέδων τους, δὲν ἐπηρεάζονται ἀπὸ τὴν τροφή καὶ μειώνουν τις ἐγκεφαλικὲς αἱμορραγίες σὲ σημαντικὸ βαθμὸ συγκριτικά μὲ τὴ βαρφαρίνη (εἶναι τὸ παλαιότερο κλασικὸ ἀντιπηκτικὸ πού κυκλοφορεῖ ἐδῶ καὶ 50 χρόνια). Νεότερες μελέτες δείχνουν πὼς ἕνα ἐξ αὐτῶν, ἡ ριβαροξαμπάνη, μπορεῖ νὰ χρησιμοποιηθεῖ καὶ μετὰ ἀπὸ ἔμφραγμα σὲ συνδυασμὸ μὲ τὰ γνωστά ἀντισταμοπεταλιακά.

Στὴν ὑπέρταση ἡ πιὸ σημαντικὴ ἐξέλιξη ἦταν ὁ τριπλὸς συνδυασμὸς φαρμάκων, πού αὐξάνει σημαντικὰ τὴ συμμόρφωση τῶν ἀσθενῶν οἱ ὅποιοι χρειάζονται πολλὰ φάρμακα γιὰ νὰ ρυθμίσουν τὴν πίεσή τους. Οἱ τριπλοὶ συνδυασμοὶ περιέχουν ἕνα φάρμακο ἀπὸ τὴν οἰκογένεια τῶν AT II σὲ συνδυασμὸ μὲ ἀνταγωνιστὴ ἀσβεστίου καὶ διουρητικὸ, σὲ ὅλες τις δυνατὲς δοσολογικὲς μεταξὺ τους σχέσεις.

Ὅλοένα καὶ περισσότερες μελέτες τοποθετοῦν τὴ σπιρονολακτόνη στὴν πρώτη θέση γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση ἀνθεκτικῶν ὑπερτάσεων σὲ ἀσθενεῖς πού παρὰ τὴν πολυφαρμακία δὲν ρυθμίζονται, εἰδικὰ μετὰ τὴν ἀποτυχία τῆς ἐπεμβατικῆς ἀντιμετώπισης τῆς ὑπέρτασης μὲ τὴν ἀπονεύρωση τῶν νεφρικῶν

άρτηριων να καταλήγουν σε αδιέξοδο και να περιμένουμε νεότερες μελέτες με διαφορετικό τρόπο προσέγγισης για να δοῦμε εάν αυτή η υποσχόμενη μέθοδος έχει πραγματικά κάτι να μᾶς δώσει στην κλινική πράξη.

Στά λιπίδια πολύ σημαντική είναι η μελέτη IMPROVE-IT, η οποία είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει καρδιαγγειακό όφελος και μείωση καρδιαγγειακών συμβάντων με ένα φάρμακο, την εξετιμίμπη, που δέν ανήκει στην κατηγορία των στατινών, ἔπειτα από ὄξυ στεφανιαίο σύνδρομο. Η μελέτη αυτή μᾶς βοήθησε να ανακαλύψουμε νεότερα χαμηλά ὄρια της LDL (εἶναι η κακή χοληστερόλη), στα ὅποια ἔχουμε ὄφελος, φτάνοντας την LDL στα 55 mg/dl για πρώτη φορά με ἀπόλυτη ἀσφάλεια και καρδιαγγειακό ὄφελος.

Νεότερα καινοτόμα φάρμακα, που θά μπορούσαν να είναι καταλυτικά στην αντιμετώπιση της αθηρωματικής νόσου στο μέλλον, είναι οἱ ἐπονομαζόμενοι αναστολείς τῶν ὑποδοχέων PCSK9. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ἐβολοκουμάμπη και η ἄλιοροκουμάμπη, χορηγοῦνται με ὑποδόρια ἔνεση 1 ἢ 2 φορές τὸ μήνα, μειώνουν την LDL κατά 50% και συγχωρηγοῦνται με τὰ ἄλλα φάρμακα που ἔχουν δείξει καρδιαγγειακό ὄφελος. Οἱ αναστολείς τῶν ὑποδοχέων PCSK9 ἔχουν ἐγκριθεῖ ἀπὸ τις ρυθμιστικές ἀρχές, ἐνῶ σύντομα ἀναμένονται οἱ ἐπονομαζόμενες μελέτες συμβάντων, ὅπου ἐξετάζεται ὄχι μόνο η μείωση τῆς χοληστερόλης, ἀλλὰ και η ἐλάττωση τῶν ἐμφραγμάτων και τῶν θανάτων.

Μία ἄλλη σημαντική ἐξέλιξη τῆς τελευταίας πενταετίας εἶναι η κυκλοφορία νέων συνδυασμῶν φαρμάκων και για τὴ μικτὴ δυσλιπιδαιμία. Πέραν τοῦ συνδυασμοῦ στατίνης-ἐξετιμίμπης που ὑπάρχει ἐδῶ και πολλά χρόνια, κυκλοφόρησαν οἱ συνδυασμοὶ στατίνης (σιμβαστατίνης και προβαστατίνης) με φενοφιβράτη για τὴν ἀντιμετώπιση τῆς μικτῆς δυσλιπιδαιμίας και σύντομα ἀναμένουμε συνδυασμὸ φαρμάκου για ὑπέρταση και χοληστερίνη (στατίνη-ἀνταγωνιστῆς ἀσβεστίου) σὲ ἓνα χάπι, καθώς και τὸ πρῶτο πολυχάπι (ἀσπιρίνη, στατίνη, α-MEA).

Οἱ φαρμακευτικοὶ συνδυασμοὶ αὐξάνονται συνεχῶς, τόσο λόγω τῆς πολυφαρμακίας στην ὁποία ἔχουμε ὀδηγήσει τοὺς ἀσθενεῖς, στοχεύοντας σὲ ἐπίπεδα τιμῶν που εἶναι ἐφικτὰ, ἀλλὰ δύσκολο πολλές φορές να ἐπιτευχθοῦν, ὅσο και λόγω τῆς ἔλλειψης πραγματικὰ πρωτοπόρων φαρμάκων, που θά ὀδηγήσουν τις φαρμακευτικὲς θεραπείες σὲ νέα μονοπάτια.

Και μετά, ἦταν τὸ πρῶτο φάρμακο για τὴν καρδιακὴ ἀνεπάρκεια, τὸ LCZ696, τὸ ὁποῖο συγκρίθηκε ὄχι σὲ συνδυασμὸ, ἀλλὰ ἀπέναντι στην ὑπάρχουσα καθιερωμένη θεραπεία με ἐναλαπρίλη και δείχνει να ἔχει σημαντικὴ ὑπεροχὴ στην ὀλικὴ και τὴν καρδιαγγειακὴ θνησιμότητα. Τὸ πραγματικὰ ἰδιαίτερο με τὸ φάρμακο αὐτὸ εἶναι πῶς συγκρίθηκε ἐνάντια στην καθιερωμένη θεραπεία με α-MEA και ἔδειξε πῶς ὑπερτερεῖ σημαντικά. Τὸ ἀναμένουμε ἐντὸς τοῦ 2016 σὲ κυκλοφορία και στην Ἑλλάδα.

