

Ἡ φαρμακολογία τῆς Καρδιολογίας στὴν ἀρχὴ τοῦ 2017: ἐπιτεύγματα τοῦ παρελθόντος καὶ ἐλπίδες γιὰ τὸ μέλλον.

Γεώργιος Σ. Γκουμάς

Ἄν. Διευθυντῆς Καρδιολογικῆς Κλινικῆς, Εὐρωκλινική Ἀθηνῶν

Ἄν θὰ μπορούσα παρὰ νὰ ξεκινήσω μὲ τὸ θέμα τῆς ἀποτελεσματικῆς παρέμβασης καὶ τροποποίησης τῶν λιπιδίων. Ἡ περαιτέρω μείωση τῆς LDL-χοληστερίνης καὶ ἡ αὔξηση ἢ, ἀκόμη καλύτερα, βελτίωση τῆς λειτουργικότητας τῆς HDL-χοληστερίνης παραμένει στὸ ἐπίκεντρο τῶν ἐρευνητικῶν ἐργασιῶν τὰ τελευταῖα χρόνια. Μετὰ τὰ πρῶτα ἐνθαρρυντικὰ ἀποτελέσματα, ὅλοι περιμένουμε τὴν ἀνακοίνωση τῶν ἀποτελεσμάτων γιὰ τὰ κλινικὰ τελικὰ σημεῖα τῆς μελέτης Fourier, ποὺ θὰ γίνεῖ στὸ ἐτήσιο συνέδριο τοῦ American College of Cardiology τοῦ 2017. Ἡ καινούργια κατηγορία ὑπολιπιδαιμικῶν φαρμάκων, οἱ ἀναστολεῖς τοῦ PCSK9, μειώνουν τὴν LDL-χοληστερίνη κατὰ 40-50% ἐπιπλέον τῶν στατινῶν, ἀλλὰ αὐτὸ ποὺ δὲν ξέρουμε εἶναι ἂν ἐπιπλέον μειώνουν καὶ πόσο τὸν καρδιαγγειακὸ κίνδυνο. Οἱ εἰδικοὶ μιλοῦν γιὰ μείωση τῆς τάξης τοῦ 25-50%, ἀλλὰ μόνο τὰ ἀποτελέσματα τῶν μελετῶν θὰ μᾶς δώσουν μὲ βεβαιότητα αὐτὲς τὶς πληροφορίες. Παράλληλα, ἐκτὸς ἀπὸ τὴν ἀποτελεσματικότητα τῶν ἀναστολέων τοῦ PCSK9, θὰ κριθεῖ καὶ ἄλλη μιὰ φορὰ ἡ ἰσχὺς τῆς ὑπόθεσης τῆς LDL-χοληστερίνης: Εἶναι ἡ μείωση τῆς LDL-χοληστερίνης ἀρκετὴ, ὥστε νὰ μειωθεῖ, ἀντίστοιχα, ὁ καρδιαγγειακὸς κίνδυνος, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὸν τρόπο μὲ τὸν ὁποῖο γίνεται; Τόσο ἡ Fourier, ἀρχικά, ὅσο καὶ ἡ Odyssey θὰ μᾶς δώσουν ὅλες τὶς πληροφο-

ρίες ποὺ περιμένουμε, τὴν ἴδια στιγμὴ ποὺ ἡ Pfizer ἀνακοίνωσε τὴ διακοπὴ τῆς ἀνάπτυξης τοῦ δικοῦ τῆς ἀναστολέα PCSK9, ποὺ σὲ ἀντίθεση μὲ τοὺς ἄλλους δυὸ δὲν ἦταν πλήρως ἀνθρωποποιημένο μονοκλωνικὸ ἀντίσωμα καὶ ὀδηγοῦσε στὴν παραγωγή ἀντισωμάτων ἐναντίον του, ποὺ προοδευτικὰ μείωναν τὴν ἀποτελεσματικότητά του. Μὲ πολὺ ἐνδιαφέρον παρακολουθοῦμε, ἐπίσης, τὴν ἐξέλιξη ἐνὸς καινούργιου φαρμάκου, ποὺ δρᾷ στὸ RNA καὶ μὲ μιὰ μόνο ἔνεση ἐπιτυγχάνεται μείωση τῆς LDL-χοληστερίνης κατὰ 40-50% γιὰ σχεδὸν 6 μῆνες, μὲ ὅ,τι αὐτὸ συνεπάγεται γιὰ θέματα εὐκολίας καὶ συμμόρφωσης στὴν ὑπολιπιδαιμικὴ ἀγωγή. Τέλος, στὸ μονοπάτι τῆς ἔρευνας ἀκολουθοῦν καὶ οἱ ἀπὸ τοὺς στόματος χορηγούμενοι ἀναστολεῖς τοῦ PCSK9.

Στὸ ἄλλο μέτωπο, ἐκεῖνο τῆς HDL-χοληστερίνης, τὰ ἀποτελέσματα δὲν εἶναι ἐξίσου ἐνθαρρυντικά. Ἡ πιὸ σημαντικὴ μελέτη ποὺ ἀνακοινώθηκε ἦταν ἡ ACCELERATE καὶ τὰ ἀποτελέσματά της ἦσαν ἀρνητικά. Ὁ ἀναστολέας τῆς CETP ποὺ χρησιμοποιήθηκε μείωσε τὴν LDL-χοληστερίνη κατὰ 37% καὶ αὔξησε τὴν HDL-χοληστερίνη πάνω ἀπὸ 100%, χωρὶς ὅμως νὰ προκαλέσει ὅποιαδήποτε μείωση στὴ συχνότητα τῶν καρδιαγγειακῶν ἐπεισοδίων. Βέβαια, ἡ μελέτη δὲν ἔχει ἀκόμη δημοσιευτεῖ καὶ πολλὰ ἐρωτήματα παραμένουν ἀνοιχτά, ἀνάμεσα στὰ ὁποῖα καὶ αὐτὸ τῆς ἐκτὸς στόχου το-

ξικότητας του φαρμάκου. Φαίνεται ότι η βελτίωση της αποτελεσματικότητας της HDL-χοληστερίνης παίζει μεγαλύτερο ρόλο από την αύξηση της τιμής της και αυτό που θα πρέπει να βρεθεί στο μέλλον, αν τελικά υπάρχει παρέμβαση με νόημα και ισχύει η υπόθεση της HDL-χοληστερίνης, είναι ο σωστός τρόπος που κάποιο φάρμακο θα οδηγήσει μέσω της δράσης του στην HDL-χοληστερίνη σε αντίστοιχη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης, θα πρέπει να προσδιοριστεί η ομάδα των ασθενών που θα ωφεληθεί από αυτή την παρέμβαση, καθώς και ο σωστός χρόνος της παρέμβασης. Έτσι, πέρα από τα αποτελέσματα των μελετών με τους αναστολείς της CETP, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες όπως η AEGIS-1, όπου η έγχυση ανασυνδυασμένης Apo A-1 σε ασθενείς μετά από όξινο έμφραγμα μυοκαρδίου οδήγησε σε σημαντική αύξηση στην αναστροφή μεταφοράς χοληστερίνης. Σύντομα θα ξεκινήσει αντίστοιχη μελέτη φάσης 3, που θα διερευνήσει αν ο συγκεκριμένος μηχανισμός φαρμακευτικής παρέμβασης μπορεί να μεταφραστεί σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Φαίνεται ότι, σε κάθε περίπτωση, χρειάζεται ακόμη πολύς χρόνος για να έχουμε ουσιαστικά εύρηματα σε αυτόν τον τομέα της έρευνας.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι και το θέμα του συνδυασμού αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στους ασθενείς που κάνουν αγγειοπλαστική με ή χωρίς όξινο στεφανιαίο σύνδρομο και ταυτόχρονα έχουν κολπική μαρμαρυγή χρόνια, παροξυσμική ή και πρωτοεμφανιζόμενη στα πλαίσια του όξινο στεφανιαίου συνδρόμου. Ξέρουμε ότι η πρόληψη της θρόμβωσης του στέντ απαιτεί, το πρώτο χρονικό διάστημα και μέχρι να ολοκληρωθεί η ένδοθηλιοποίησή του, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Επίσης ξέρουμε, ότι η πρόληψη των αγγειακών έγκεφαλικών επεισοδίων στην κολπική μαρμαρυγή απαιτεί αντιπηκτική και όχι αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Έτσι, η κοινή πρακτική μέχρι πρόσφατα, και χωρίς να υπάρχει κάποια μεγάλη μελέτη που να την έχει δοκιμάσει σε αυτούς τους ασθενείς, ήταν ο συνδυασμός Sintrom με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Το άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα συνέχισης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής καθοριζόταν από το είδος του στέντ, τον αίμορραγικό κίνδυνο και την παρ-

σία ή όχι όξινο στεφανιαίου συνδρόμου. Με τη δυναμική είσοδο των νεότερων αντιπηκτικών, αυτά πήραν τη θέση τους στον παραπάνω συνδυασμό και η γενική σύσταση ήταν, και πάλι χωρίς στοιχεία από μεγάλη μελέτη, όποιο αντιπηκτικό επιλεγόταν, η ένταση της θεραπείας να ήταν μειωμένη: αν επιλεγόταν το Sintrom, ο στόχος INR να είναι 2,0-2,5, ενώ αν επιλεγόταν κάποιο από τα νεότερα αντιπηκτικά να δινόταν η χαμηλή του δόση. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, μελέτες όπως η PIONEER-AF μπορεί να μη μας λύνουν το πρόβλημα, αλλά σίγουρα προσφέρουν πολύτιμα στοιχεία. Η χορήγηση μειωμένης δόσης ριβαροξαμπάνης μαζί με την κλοπιδογρέλη, όταν συγκρίθηκαν με τα κουμαρινικά, σε κανονική δόση, με στόχο INR 2,0-3,0 και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αποδείχθηκαν ασφαλέστερα, κάτι που λίγο πολύ ήταν αναμενόμενο. Η μελέτη αυτή θα είχε περιορισμένη αξία λόγω της μη δυνατότητας εξαγωγής συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα από έλλειψη στατιστικής ισχύος, όμως το εύρημα της στατιστικά σημαντικής μείωσης των νοσηλειών για καρδιαγγειακά αίτια έσωσε την παρτίδα και έδωσε τα πρώτα ένθαρρυντικά στοιχεία για τον νέο συνδυασμό. Αντίστοιχες μελέτες και για τα υπόλοιπα νεότερα από το στόματος αντιπηκτικά είναι σε εξέλιξη και σύντομα αναμένουμε τα αποτελέσματά τους, όμως πολύ δύσκολα και αυτές θα μας δώσουν σημαντικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα, αφού καμία δεν θα έχει τον απαραίτητο πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών. Σε κάθε περίπτωση, ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων όλων των μελετών θα αποτελέσει πολύτιμο βοήθημα για τη λήψη αποφάσεων, σε έναν τομέα όπου τα ύδατα είναι πρακτικά άχαρτογράφητα.

Η καρδιακή ανεπάρκεια συνεχίζει να είναι μια πάθηση με εξαιρετικά κακή πρόγνωση. Η εισαγωγή στη θεραπευτική της των β-αναστολέων και των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης ασφαλώς βελτίωσε αυτή την κακή πρόγνωση, πολλή δουλειά όμως, ακόμη χρειάζεται, προκειμένου η καρδιακή ανεπάρκεια να μετατραπεί σε μια καλοήγη χρόνια νόσο. Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε ότι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης έχει καταστρεπτικές συνέπειες στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια: κατακράτηση ύδατος και

νατρίου και αγγειοσύσπαση είναι οι κυριότερες από αυτές. Η παραγωγή νατριουρητικών πεπτιδίων, ως αποτέλεσμα της αύξησης της τοιχωματικής τάσης από την αύξηση του προφορτίου και του μεταφορτίου, προσπαθεί να αντιροπήσει αυτές τις καταστρεπτικές συνέπειες, προκαλώντας νατριούρηση και αγγειοδιαστολή. Με βάση αυτές τις γνώσεις, το σύστημα αυτό αποτέλεσε αντικείμενο έρευνών και μετά την αποτυχία της χορήγησης έξωγενών νατριουρητικών πεπτιδίων, δοκιμάστηκε, με ένθαρρυντικά αποτελέσματα, η χορήγηση αναστολέων της αποδόμησης των νατριουρητικών πεπτιδίων, που γίνεται από τη νεπριλυσίνη. Για διάφορους λόγους η μεμονωμένη χορήγηση αναστολέα της νεπριλυσίνης, αλλά και ο συνδυασμός του με αΜΕΑ, δεν είχε καλά αποτελέσματα, για να φτάσουμε στα έντυπωσιακά αποτελέσματα του συνδυασμού αναστολέα της

νεπριλυσίνης με αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτασίνης. Έτσι, στη μελέτη PARADIGM-HF, ο συνδυασμός σακουμπιτριλίου/βαλσαρτάνης οδήγησε σε μείωση του πρωτεγενοῦς καταληκτικού σημείου, που ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος και οι εισαγωγές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά επιπλέον μείωσε και την όλικη θνησιμότητα. Το καινούργιο αυτό φάρμακο, λοιπόν, τη χρονιά που πέρασε, εγκρίθηκε και βρίσκεται στη διαθεσή μας, έστω και με αρκετούς περιορισμούς στη χρήση του, λόγω της υψηλής τιμής του. Έχουμε πλέον στο όπλοστάσιό μας άλλο ένα όπλο στη σκληρή μάχη με την καρδιακή ανεπάρκεια, όμως θα απαιτηθεί, από την πλευρά των καρδιολόγων, εξοικείωση με τους καινούργιους αυτούς παθολογολογικούς μηχανισμούς και άρα και με τους αντίστοιχους τρόπους παρέμβασης.



«Τουλίπες, όρτανσίες
και άλλα άνθη σε βάζο»

Jacques-Joseph Baile