

Πρόσφατες σημαντικές δημοσιεύσεις σὲ περιοδικὰ κύρους

Χρήστος-Κωνσταντῖνος Κ. Ἀντωνίου

Εἰδικευόμενος Καρδιολογίας, Α΄ Πανεπιστημιακὴ Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, “Ἴπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

Πολυχρόνης Ε. Δηλαβέρης

Διευθυντὴς ΕΣΥ, Α΄ Πανεπιστημιακὴ Καρδιολογικὴ Κλινικὴ, “Ἴπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

Neoplasia and the Heart: Pathological Review of Effects With Clinical and Radiological Correlation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:202-227. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, Young PM, Stulak JM, Klarich KW.

Νεοπλασίες καὶ Καρδιά: Ἱστοπαθολογικὴ ἀνασκόπηση τῶν συνεπειῶν μὲ κλινικὴ καὶ ἀκτινολογικὴ συσχέτιση.

Τὰ ἀκόλουθα σημεῖα συνιστοῦν τὰ κύρια εὐρήματα τῆς ἀνωτέρω ἀνασκόπησης:

1. *Οἱ μηχανισμοὶ καρδιακῆς συμμετοχῆς σὲ νεοπλασματικὰ νοσήματα περιλαμβάνουν:*

Α) Μηχανισμοὺς ἄμεσης συμμετοχῆς σὲ: α) Αἱματογενεῖς καὶ λεμφογενεῖς μεταστάσεις: αἱματογενὴ ἔνοφθαλμισμὸ (π.χ. σὲ μελάνωμα καὶ λέμφωμα), ἀνάδρομο λεμφογενὴ ἔνοφθαλμισμὸ (π.χ. σὲ καρκίνου μαστοῦ) καὶ ἐπέκταση διὰ τῶν φλεβῶν (π.χ. νεφρικό καρκίνωμα), β) Ἐπινέμηση κατὰ συνέχεια ἰστοῦ (π.χ. καρκίνος πνεύμονα), γ) Ἀνάπτυξη πρωτοπαθοῦς καρδιακοῦ ὄγκου, δ) Ἐνδοαυλικὴ ἀνάπτυξη ὄγκου (ποὺ ἀποφράσσει).

Β) Μηχανισμοὺς ἔμμεσης συμμετοχῆς σὲ: α) Ἀκτινοβόληση θώρακος, β) Χημειοθεραπευτικὸς παράγοντες, γ) Καρκινοειδεῖς ὄγκους (διὰ τῶν ἐπιδράσεων τῆς 5-υδροξυτρυπταμίνης) καὶ δ) Πλασματοκυτταρικὲς δυσκρασίες (ἀμυλοείδωση).

2. *Μεταστατικοὶ καρκίνοι:* Ἡ ἐπίπτωση μεταστατικῆς νεοπλασματικῆς νόσου στὴν καρδιά κυμαίνεται στὰ ἐπίπεδα τοῦ 0,7%-3,5% στὸ γενικό πληθυσμό. Καρκίνοι πνεύμονος, μαστοῦ, αἱματο-

λογικῆς κακοήθειες καὶ μελανώματα συγκαταλέγονται ἀνάμεσα στὶς κακοήθειες ποὺ συχνότερα μεθίστανται στὴν καρδιά. Ἡ κλινικὴ εἰκόνα εἶναι συχνὰ μὴ εἰδικὴ καὶ σὲ μεγάλο βαθμὸ συναρτᾶται μὲ τὴ θέση τῆς μετάστασης καὶ τὴν ἔκταση τῆς προσβολῆς.

Οἱ περικαρδιακὲς μεταστάσεις, ὑπεύθυνες γιὰ >60% τῶν καρδιακῶν μεταστάσεων, χαρακτηρίζονται ἀπὸ συμπτώματα καὶ σημεῖα περικαρδίτιδος ἢ περικαρδιακῆς συλλογῆς.

Οἱ μυοκαρδιακὲς μεταστάσεις συνιστοῦν τὸ ἕνα τρίτο περιῖπου τῶν περιπτώσεων καὶ δύνανται νὰ προκαλέσουν ἀρρυθμιόγνεση, θωρακικό ἄλγος ἢ ἄλλα συμπτώματα μιμούμενα ὀξεία στεφανιαία σύνδρομα.

Ἡ ἔνδοκαρδιακὴ συμμετοχὴ εἶναι σπάνια (3%-5% τῶν περιπτώσεων).

Ἡ ἠχοκαρδιογραφία εἶναι συνήθως ἡ πρώτη μέθοδος καρδιακῆς ἀπεικόνισης γιὰ τὴν ἀξιολόγηση πιθανῆς παρουσίας καρδιακῶν μαζῶν, δεδομένης τῆς εὐρείας διαθεσιμότητός της. Ἡ καρδιακὴ τομογραφία μαγνητικοῦ συντονισμοῦ εἶναι χρήσιμη, δεδομένης τῆς ἰκανότητάς της νὰ ἐκτιμᾷ ἐξωκαρδιακὲς ἐστίες. Τὰ πλεονεκτήματα τῆς ὑπολογιστικῆς τομογραφίας περιλαμβάνουν: α) σημαντικὰ μεγαλύτερη χωρικὴ ἀνάλυση, β) τρισδιάστατη ἐκτίμηση ὄγκων καὶ γ) καλύτερη ἀπεικόνιση ἐπικαρδιακῶν στεφανιαίων ἀγγείων καὶ δομῶν τοῦ μεσοθωρακίου, στοιχεῖα ποὺ δύνανται νὰ βοηθήσουν στὸ σχεδιασμὸ τῆς χειρουργικῆς παρέμβασης.

3. *Πρωτοπαθή καρδιακά νεοπλάσματα - καλοήγη:* Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα της καρδιάς είναι σπάνια, έχοντας επίπτωση 0,02%. Η μεγάλη πλειονότητα αυτών των πρωτοπαθών βλαβών είναι καλοήθεις όγκοι, ωστόσο, καταστροφικές συνέπειες μπορεί ακόμα να επέλθουν, δεδομένων των ευαίσθητων λειτουργικά περιοχών που δυνητικά καταλαμβάνουν αυτές οι χωροκατακτητικές εξεργασίες. Οι καλοήθεις βλάβες δύνανται να αποφράσσουν τη ροή, να διαταράξουν τη λειτουργία των καρδιακών βαλβίδων, να προκαλούν άρρυθμίες και/ή να προκαλούν έμβολισμούς (είτε με κομμάτια του νεοπλάσματος καθ' έαυτού, είτε με επικαθήμενους θρόμβους, οδηγώντας σε έγκεφαλικά επεισόδια ή έμφράγματα του μυοκαρδίου). Οι πλέον συχνοί, καλοήθεις, πρωτοπαθείς όγκοι είναι τα ινοελαστώματα, ακολουθούμενα από τα μυξώματα. Άλλες καλοήθεις εξεργασίες περιλαμβάνουν τα λιπώματα, την λιπωματώδη υπερτροφία του μεσοκολπικού διαφράγματος, τα αίμαγγειώματα, αμαρτωματώδεις βλάβες (συμπεριλαμβανομένων παιδιατρικών όγκων, όπως τα καρδιακά ραβδομύματα, τα καρδιακά ινώματα και τις πιο σπάνιες αμαρτωματώδεις βλάβες των μυοκυττάρων).

4. *Πρωτοπαθή καρδιακά νεοπλάσματα - κακοήγη:* Το άδιαφοροποίητο, ύψλης κακοήθειας, πλειόμορφο σάρκωμα είναι το πιο συχνό πρωτοπαθές κακόηθες νεόπλασμα της καρδιάς, ενίοτε φέρον παρωχημένα ονόματα, όπως κακόηθες ινώδες ιστιοκύτωμα και άδιαφοροποίητο σάρκωμα. Συνήθως (>80%) έντοπιζεται στον άριστερο κόλπο, τείνουν να εξορμάται από το όπισθιο τοίχωμα, σε αντίθεση με το μύξωμα που εμφανίζει προδιάθεση για το μεσοκολπικό διάφραγμα. Η καρδιακή απεικόνιση χρησιμεύει στη σταδιοποίηση, στην εκτίμηση της πιθανότητας επιπλοκών και στο σχεδιασμό των χειρουργικών παρεμβάσεων. Το καρδιακό αγγειοσάρκωμα είναι το πλέον σύνηθες κακόηθες νεόπλασμα της καρδιάς, που εμφανίζει διαφοροποίηση. Συνήθως εξορμάται από τον δεξιό κόλπο ή την δεξιά κολποκοιλιακή αύλακα. Η ήχοκαρδιογραφία είναι χρήσιμη, όταν οι ασθενείς παρουσιάζονται με αίμοδυναμική αστάθεια, λόγω αίμοπερικαρδίου, οδηγούν σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ή επιπωματισμό. Το πρωτοπαθές καρδιακό μεσοθηλίωμα είναι σπάνιο, ωστόσο αντιπροσωπεύει το 50% των περι-

καρδιακών όγκων. Τα απεικονιστικά εύρηματα στη μαγνητική και στην υπολογιστική τομογραφία εμφανίζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη με τα της φλεγμονώδους περικαρδίτιδος. Το πρωτοπαθές καρδιακό λέμφωμα αντιπροσωπεύει το 1%-2% όλων των καρδιακών νεοπλασμάτων και κατά προτίμηση έντοπιζεται στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες και στο περικάρδιο.

5. *Δευτερογενείς επιπτώσεις των νεοπλασμάτων στην καρδιά περιλαμβάνουν* την καρδιοτοξικότητα εκ χημειοθεραπείας, την καρδιακή άμυλοείδωση και το καρκινοειδές σύνδρομο. Η καρδιοτοξικότητα όρισμένων κλάσεων αντινεοπλασματικών φαρμάκων, όπως οι άνθρακκλίνες (π.χ. δοξορουβικίνη) και οι άλκυλιούντες παράγοντες (π.χ. η κυκλοφωσφαμίδη) είναι λίαν έπαρκως τεκμηριωμένη. Άλλοι παράγοντες, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα (π.χ. τρανστουζουμάμπη) και οι αναστολείς ανοσολογικού έλέγχου (π.χ. πεμπρολιζουμάμπη) εμφανίζουν όλοένα και πιο αναγνωρισμένες βλαπτικές επιδράσεις επί της καρδιάς. Η καρδιακή βλάβη από ακτινοβολία (περικαρδιακός τραυματισμός, στεφανιαία νόσος και βαλβιδοπάθειες) συνήθως επισυμβαίνει μετά τη θεραπεία κακοηθειών έγγυς της καρδιάς, όπως καρκίνοι μαστού, πνεύμονος και οισοφάγου, όπως και σε θυμώματα και μεσοθωρακικά λεμφώματα. Οι ακτινοβολούμενοι, για καρκίνο του άριστερου μαστού, ασθενείς εμφανίζουν έλλείμματα αιματώσεως της κορυφής σε μεγαλύτερο βαθμό. Η ακτινοβολία για οισοφαγικό καρκίνο δύναται να προκαλέσει παρόμοιες βλάβες στο κατώτερο τοίχωμα, λόγω της διαφορετικής πορείας της ακτινοβολίας και τις σχετικά ύψηλες δόσεις. Περίπου οι μισοί ασθενείς με άμυλοείδωση ελαφρών άλύσεων, απότοκο πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας, εμφανίζουν καρδιακή συμμετοχή. Η καρδιακή μαγνητική τομογραφία είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην ανίχνευση έναποθέσεων άμυλοειδούς. Πάνω από το 50% των ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο θα αναπτύξουν καρκινοειδή νόσο της καρδιάς ή καρκινοειδή βαλβιδοπάθεια.

Incidence of Hospitalization for Heart Failure and Case-Fatality Among 3.25 Million People With and Without Diabetes. *Circulation* 2018; Jun 27: [Epub ahead of print].
McAllister DA, Read S, Kerssens J, et al.

Έπίπτωση νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και θνητότητα σε 3,25 εκατομμύρια ασθενείς με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.

Έρωτήματα της μελέτης:

Ποιά είναι η επίπτωση των νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια και ποιά η θνητότητα κατά τη διάρκειά τους σε διαβητικούς ασθενείς;

Μέθοδοι:

Οί συγγραφείς της μελέτης εξέτασαν την επίπτωση και την κατά περίπτωση θνητότητα νοσηλείων, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, σε όλόκληρο τον διαμέροντα στη Σκωτία πληθυσμό, ηλικίας άνω των 30 ετών, σε μία περίοδο 10 ετών, από τον Ιανουάριο του 2004 έως και τον Δεκέμβριο του 2013. Ως νοσηλείες, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, που καθόριζαν την επίπτωση, λογίσθηκαν μόνο εκείνες που ήταν οι πρώτες την περίοδο της μελέτης (όχι οι επόμενες) και ο ασθενής δεν είχε νοσηλευθεί για καρδιακή ανεπάρκεια κατά τα 10 έτη προ της έναρξης της μελέτης. Οί έρευνητές συσχέτισαν το χρόνο διάγνωσης και τον τύπο του σακχαρώδους διαβήτη με νοσηλείες και θνητότητα, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, χρησιμοποιώντας τα έθνικα αρχεία της Σκωτίας. Εκτίμησαν την επίπτωση και τη θνητότητα με μοντέλα παλινδρόμησης (κατά Poisson και λογαριθμική παλινδρόμηση, αντίστοιχως). Προσάρμοσαν όλες τις εκτιμήσεις για την ηλικία, το φύλο, το κοινωνικοοικονομικό status και το ημερολογιακό έτος.

Αποτελέσματα:

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε ένα πληθυσμό 3,25 εκατομμυρίων - 3.066.253 άνευ διαγνωσμένου διαβήτη, 136.042 με διαγνωσμένο διαβήτη τύπου 2 και 18.240 με διάγνωση διαβήτη τύπου 1 - υπήρξαν 91.429, 22.959 και 1.313 πρώτες νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια, αντίστοιχα. Οί άνδρες επιπτώσεις για νοσηλείες, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ήταν έπομένως 2,4, 12,4, και 5,6 ανά 1.000 άνθρωπο-έτη για κάθε ομάδα. Οί συγγραφείς βρήκαν ότι η προσαρμοσμένη κατά ηλικία και φύλο επίπτωση νοσηλείας, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ήταν περίπου διπλάσια σε διαβητικούς, ανεξαρτήτως του τύπου του διαβήτη. Οί διαφορές ήταν μικρότερες στους ηλικιωμένους άρρηνες - όπου και πάλι η διαφορά ήταν αξιοσημείωτη (σε άρρηνες 80 ετών ο λόγος των επι-

πτώσεων ήταν 1,78 με 95% διάστημα αξιοπιστίας 1,45-2,19). Ωστόσο, ο αντίκτυπος παρουσίας διαβήτη, στον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, ήταν μέγιστος σε ηλικιωμένους άρρηνες. Η απόλυτη διαφορά στον ετήσιο κίνδυνο εισαγωγής, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, σε 80ετείς άρρηνες (δηλαδή στην ομάδα με τον ελάχιστο σχετικό κίνδυνο) ήταν 2,5% (μεγαλύτερη στους διαβητικούς). Για την ίδια σύγκριση σε 40ετείς θήλεις, η απόλυτη διαφορά ήταν 0,5%. Η επίπτωση έβαινε μειούμενη με τα ημερολογιακά έτη τόσο στους τύπου 2 διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς με παρόμοιο ρυθμό (0,2% κατά ημερολογιακό έτος). Η επίπτωση έπεφτε ταχύτερα σε εκείνους με τύπου 1 διαβήτη (2,2% ανά ημερολογιακό έτος, σχετικός κίνδυνος ανά ημερολογιακό έτος 0,978; 95% όρια αξιοπιστίας 0,959-0,998). Η θνητότητα τον πρώτο μήνα μετά την εισαγωγή ήταν παρόμοια στους μη διαβητικούς και στους διαβητικούς τύπου 2, αλλά υψηλότερη στους τύπου 1 διαβητικούς, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η θνητότητα μειωνόταν με το χρόνο σε όλες τις ομάδες (3,3% κατά ημερολογιακό έτος, σχετικός κίνδυνος ανά ημερολογιακό έτος 0,967; 95% όρια αξιοπιστίας 0,961-0,973).

Συμπεράσματα:

Οί συγγραφείς συμπέραναν ότι, παρό την μειούμενη επίπτωση, ιδίως στον τύπου 1 διαβήτη, η επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας παραμένει περίπου διπλάσια στους διαβητικούς έναντι των μη διαβητικών, με υψηλότερη θνητότητα στην περίπτωση των τύπου 1 διαβητικών. Τα άνωτέρω εύρηματα υποστηρίζουν την αντίληψη, ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία μη έπαρκως άναγνωρισμένη επιπλοκή του διαβήτη, ιδίως του τύπου 1.

Προοπτική:

Συνιστά μία σημαντική μελέτη, καθώς υπονοεί ότι η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για νοσηλεία, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Το περαιτέρω ενδιαφέρον έγκειται στη διασαφήνιση, εάν πρόκειται για αιτιολογικά σχετιζόμενο παράγοντα ή άντανανκλά τους ασθενείς που είναι πιθανότερο να μην συμμορφώνονται, ιδίως άναφορικά με την πρόσληψη άλατος και τη διαβητική δίαιτα.

The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:314-329.

Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP.

Το εξελισσόμενο μέλλον των αναστολέων της PCSK9

Τα επόμενα είναι σημεία-κλειδιά της ανωτέρω ανασκόπησης αναφορικά με τον μηχανισμό, τη χρήση και το μέλλον των αναστολέων της PCSK9.

1. Γενετικές μελέτες έχουν ταυτοποιήσει μεταλλάξεις, που οδηγούν σε αύξημένη λειτουργία της PCSK9 ως τρίτο αιτιολογικό γονιδιακό αίτιο της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, γεγονός το οποίο έδωσε το έναυσμα για έκτεταμένη μελέτη της σχέσης της εν λόγω πρωτεΐνης με τον υποδοχέα της LDL χοληστερόλης και το μεταβολισμό της τελευταίας. Άτομα με μεταλλάξεις, με απώλεια λειτουργίας στο γονίδιο της PCSK9, βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης εφ' όρου ζωής, μειωμένο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, δίχως άλλα προβλήματα υγείας. Αυτές οι ανακαλύψεις οδήγησαν στην ανάπτυξη των αναστολέων της PCSK9 ως θεραπεία καταστολής των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.

2. Η PCSK9 αναστέλλει την ανακύκλωση των υποδοχέων της LDL χοληστερόλης. Η πρόσδεση της PCSK9 στον υποδοχέα της LDL τον καθιστά στόχο αποδόμησης στα λυσοσώματα, παρεμποδίζοντας την ανακύκλωσή του στην κυτταρική μεμβράνη και την πρόσδεση περισσότερων LDL σωματιδίων. Ο ακριβής μηχανισμός πρόσδεσης και στόχευσης, για αποδόμηση του LDL υποδοχέα από την PCSK9, παραμένει υπό διερεύνηση.

3. Σήμερα υφίστανται δύο διαθέσιμα μονοκλωνικά αντισώματα δεσμευτικά του PCSK9: η αλιροκουμάμπη και η έβολοκουμάμπη. Είναι πλήρως ανθρώπινα αντισώματα, της IgG τάξης, που προσδένουν την κυκλοφορούσα PCSK9 σε αναλογία 1:1. Η πρόσδεση του αντισώματος αποτρέπει τη σύνδεση της PCSK9 με τον LDL υποδοχέα και προλαμβάνει την αποδόμηση του τελευταίου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση υποδοχέων LDL χοληστερόλης στην επιφάνεια των ήπατοκυττάρων, που οδηγεί σε επιταχυνόμενη κάθαρση των LDL σωματιδίων από την κυκλοφορία και άρα σε σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.

4. Ο Αμερικανικός Όργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration -

FDA) έχει εγκρίνει αμφότερα τα παραπάνω αντισώματα ως «πρόσθετες επιλογές, επιπροσθέτως διαιτητικών μέτρων και μέγιστων άνεκτων δόσεων στατινών, για τη θεραπεία ενηλίκων με έτεροζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή με κλινικά εμφανή αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, όπου απαιτείται πρόσθετη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης». Ο FDA έχει επίσης εγκρίνει την έβολοκουμάμπη για τη θεραπεία της ομόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και, βάσει των ερωτημάτων της μελέτης FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk), για τη «μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, έγκεφαλικού και της ανάγκης για στεφανιαία επαναγγείωση σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο».

5. Η αλιροκουμάμπη είναι διαθέσιμη σε υποδόριες ενέσεις των 75 και 150 mg, με χορήγηση ανά 2 εβδομάδες, καθώς και σε υποδόρια ένεση των 300 mg, για άπαξ μηνιαία χορήγηση. Με τη δόση των 75 mg, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μειώνονται κατά 45%-48% και με εκείνη των 150 mg κατά 60%. Η έβολοκουμάμπη είναι διαθέσιμη σε υποδόριες ενέσεις των 140 mg, για χορήγηση ανά 2 εβδομάδες και σε περιεκτικότητα 420 mg, για μηνιαία χορήγηση. Αμφότερες οι περιεκτικότητες μειώνουν την LDL χοληστερόλη κατά περίπου 60%. Τόσο η αλιροκουμάμπη όσο και η έβολοκουμάμπη μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά 10%-15%, αυξάνουν τα της HDL χοληστερόλης κατά 5%-10% και μειώνουν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (a) κατά 25%-30%.

6. Η μελέτη GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) μετρήσε την επίπτωση της αναστολής της PCSK9 στην αθηροσκλήρωση. Σε αυτήν, 968 ασθενείς, με γνωστή στεφανιαία νόσο, θεραπεύθηκαν με έβολοκουμάμπη ή εικονικό φάρμακο επί ενάμισι έτος. Τα επίπεδα LDL χοληστερόλης στην ομάδα ενεργού θεραπείας ήσαν 36,6 mg/dl έναντι 93,0 mg/dl στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαδοχικά ένδοαυλικά υπερηχογραφήματα, οι ασθενείς που έλαβαν έβολοκουμάμπη είχαν μεγαλύτερη μείωση του ποσοστού του όγκου του αθηρώματος και υποστροφή της πλάκας, σε σχέση προς την ομάδα

placebo. Συνεπώς, σύμφωνα με την GLAGOV, η προσθήκη έβολοκουμάμπης στη θεραπεία με στατίνη οδήγησε σε ύποστροφη των άθηρωμάτων σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, μέσω της μειώσεως της LDL χοληστερόλης.

7. Η τυχαιοποιημένη μελέτη FOURIER ένταξε 27.564 ασθενείς με γνωστή αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο και ένα επιπρόσθετο παράγοντα υψηλού κινδύνου, ήδη θεραπευόμενους με μέγιστα άνεκτες δόσεις στατινών, αλλά με επίπεδα LDL χοληστερόλης >70 mg/dl ή με επίπεδα μη-HDL χοληστερόλης >100 mg/dl. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε έβολοκουμάμπη (140 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 420 mg κάθε μήνα, ανάλογως προσωπικής προτίμησης) ή σε εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν ενεργό θεραπεία είχαν μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης κατά 59%, για μία διάμεσο τιμή 30 mg/dl. Μετά μία μέση παρακολούθηση 2 ετών, το σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, έμφραγμα του μυοκαρδίου, έγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλείας για στηθάγχη ή επαναγγείωση στεφανιαίου αγγείου επήλθε στο 9,8% των ασθενών στην ομάδα της εβολοκουμάμπης και στο 11,3% εκείνων στην ομάδα placebo. Ο καρδιαγγειακός θάνατος/έμφραγμα του μυοκαρδίου/έγκεφαλικό επεισόδιο μειώθηκαν από 7,4% σε 5,9% ($p < 0.001$).

8. Η τυχαιοποιημένη μελέτη ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με αλιροκουμάμπη σε ασθενείς μετά από όξυ στεφανιαίο σύνδρομο, ήδη θεραπευόμενους με μέγιστη άνεκτη δόση στατίνης. Τυχαιοποίησε 18.924 ασθενείς σε θεραπεία με αλιροκουμάμπη ή εικονικό φάρμακο, με τιλοποίηση της δόσης της πρώτης μέχρι την επίτευξη του επιθυμητού θεραπευτικού στόχου. Συγκεκριμένα, στο σκέλος της αλιροκουμάμπης, οι ασθενείς έλαβαν 75 mg κάθε 2 εβδομάδες, και η δόση τιλοποιήθηκε σε 150 mg κάθε 2 εβδομάδες, εάν τα επίπεδα LDL χοληστερόλης δεν μειώθηκαν σε <50 mg/dl. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου από στεφανιαία νόσο, μη θανατηφόρου έμφραγματος του μυοκαρδίου, θανατηφόρου και μη έγκεφαλικού επεισοδίου ή άσταθους στηθάγχης, που οδήγησε σε νοσηλεία του ασθενούς, επήλθε στο

9,5% των ασθενών υπό άγωγή με αλιροκουμάμπη και στο 11,1% των λαμβανόντων εικονικό φάρμακο ($p=0.0003$). Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία των μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων, καρδιαγγειακών συμβαμάτων, έμφραγματος μυοκαρδίου και ισχαιμικού αγγειακού έγκεφαλικού επεισοδίου επίσης μειώθηκαν σημαντικά.

9. Το πρόγραμμα μελετών SPIRE (Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of Vascular Events) συνίστατο από 2 κλινικές μελέτες (SPIRE-1 και SPIRE-2), που άμφότερες τεραματίστηκαν πρόωρα. Αξιολόγησαν την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο σε 27.438 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη μοκοσιζουμάμπης ή εικονικού φαρμάκου. Η μοκοσιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο (όχι πλήρως ανθρώπινο) μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της PCSK9, περιέχον 3% της αλληλουχίας των τρωκτικών στην περιοχή πρόσδεσης αντιγόνου που καθορίζει τη συμπληρωματικότητα. Η LDL χοληστερόλη μειώθηκε σημαντικά στο σκέλος ενεργού θεραπείας, και στους ασθενείς με βασική τιμή LDL χοληστερόλης >100 mg/dl σημειώθηκε μείωση και των μείζονων αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μείζων περιορισμός του προγράμματος SPIRE ήταν η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του μονοκλωνικού αντισώματος, τα οποία μείωσαν τη διάρκεια και το μέγεθος της μείωσης της LDL χοληστερόλης. Για το λόγο αυτό, ό χορηγός τεραμάτισε την ανάπτυξη της μοκοσιζουμάμπης για κλινική χρήση.

10. Βραχεία κατασταλτικά ολιγονουκλεοτίδια RNA (Small interfering ribonucleic acid - siRNA) αναστέλλουν την ήπατική σύνθεση της PCSK9. Τα μόρια αυτά δεν είναι επί του παρόντος διαθέσιμα για κλινική χρήση. Στην τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη φάσης 2 ORION-1, η ινκλισιράνη, ένα κατασταλτικό siRNA, που στοχεύει το αγγελιαφόρο RNA της PCSK9, μείωσε αποτελεσματικά τα επίπεδα τόσο αυτής όσο και της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση μιμείται έπακριβώς τον φυσικά παρατηρούμενο φαινότυπο χαμηλών επιπέδων PCSK9, ένεκα μετάλλαξης απώλειας λειτουργίας στο αντίστοιχο γονίδιο. Περαιτέρω αξιολόγηση τούτης της προσέγγισης σε μεγάλες μελέτες βρίσκεται σε εξέλιξη.

11. Η έτεροζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία συνιστά μία έγκυρα κριμένη, από τον αμερικανικό FDA, ένδειξη για τη χρήση αλιροκουμάμπης ή έβολοκουμάμπης. Σε άσθενείς με έτεροζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ή μείωση της LDL χοληστερόλης ήταν 51% για την έβολοκουμάμπη και 61% για την αλιροκουμάμπη. Σε άσθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ή έβολοκουμάμπη μείωσε τα επίπεδα LDL χοληστερόλης κατά 31%. Τα αντισώματα κατά της PCSK9 ήταν αποτελεσματικά στη μείωση της LDL σε άσθενείς με μεταλλάξεις στους υποδοχείς LDL, σε εκείνους με μεταλλάξεις στην απολιποπρωτεΐνη Β και σε αυτούς με έτεροζυγες μεταλλάξεις με αύξημένη λειτουργία της PCSK9.

12. Η μελέτη GAUSS-2 (Global Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-2) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της έβολοκουμάμπης σε άσθενείς με μυοπάθεια σχετιζόμενη με στατίνη. Κανένας από τους άσθενείς, που έλαβαν έβολοκουμάμπη, δεν χρειάστηκε να διακόψει το φάρμακο, λόγω μυϊκών ανεπιθύμητων ενεργειών (διάρκεια παρακολούθησης 12 εβδομάδες). Η μελέτη ODYSSEY ALTERNATIVE συνέκρινε την αλιροκουμάμπη με την έξετιμίμπη και την άτορβαστατίνη σε άσθενείς μετρίου/ύψηλου καρδιαγγειακού κινδύνου και μυοπάθεια σχετιζόμενη με στατίνη. Κατά την παρακολούθηση 24 εβδομάδων, 66% των άσθενών στο σκέλος της άτορβαστατίνης/έξετιμίμπης και το 76% σε εκείνο της αλιροκουμάμπης ολοκλήρωσαν τη διπλή τυφλή μελέτη. Στη μη-τυφλή παρακολούθηση 2 ετών, άνω του 98% των άσθενών ανέχθηκε τη λήψη αλιροκουμάμπης.

13. Το προφίλ ασφαλείας της αλιροκουμάμπης και της έβολοκουμάμπης είναι έξαιρετικό. Οί πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ή ρινοφαρυγγίτιδα και ήπιες αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Δεν έχουν διαπιστωθεί αυξήσεις σε μυαλγίες ή νευρογνωσιακές διαταραχές. Σε συνδυασμένες αναλύσεις, από μελέτες φάσεων II και IIIA, ή θεραπεία με ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της PCSK9 οδήγησε σε επίπεδα LDL χοληστερόλης <25 mg/dl σε 37% των λαμβανόντων αλιροκουμάμπη και στο 26% των λαμβανόντων έβολοκουμάμπη. Στη μελέτη FOURIER δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων LDL χοληστερό-

λης <15 mg/dl και προκαθορισμένων σημείων ασφαλείας. Προοπτικές, αντικειμενικές εκτιμήσεις της νευρογνωσιακής λειτουργίας ένωματώθηκαν στις κλινικές μελέτες φάσης III (υπομελέτη EBBINGHAUS της FOURIER), οι όποιες και δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές στη χωρική μνήμη εργασίας εκτελεστικών λειτουργιών.

14. Η άποδοτικότητα από πλευράς χρηματικού κόστους/όφελους των αναστολέων της PCSK9 μπορεί να βελτιωθεί με την έπιλογή άσθενών ύψηλότερου κινδύνου, οι όποιοι και έμφάνισαν το μεγαλύτερο όφελος στις μελέτες FOURIER και ODYSSEY OUTCOMES. Οί σχετικές αναλύσεις συμπεραίνουν ότι, σε άσθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, μείωση των τιμών των PCSK9 αναστολέων κατά 2/3 θα αποτελέσει ίσχυρο έπιχείρημα για τη χρήση τους, σε σχέση με άλλες κοινές, ασφαλιστικώς καλυπτόμενες θεραπευτικές έπιλογές.

15. Υφίσταται άναξωπύρωση της συζήτησης, για το εάν συγκεκριμένος στόχος LDL χοληστερόλης πρέπει να επανέλθει στην κλινική πράξη. Ο στόχος για LDL <70 mg/dl, σε άσθενείς ύψηλου κινδύνου, επανεισήχθη στο κείμενο συναίνεσης του Άμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας του 2017, για τη χρήση μη-στατινικών φαρμάκων. Δεδομένων των όφελών στα κλινικά αποτελέσματα, που άναδείχθηκαν στις μελέτες των αναστολέων της PCSK9, έγείρονται έρωτήματα για την υιοθέτηση ακόμα χαμηλότερων στόχων. Είναι λογικό, να θεωρηθούν ως κατάλληλος στόχος για τους άσθενείς ύψηλότατου κινδύνου (π.χ. μετά όξυ στεφανιαίο σύνδρομο ή με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο) επίπεδα LDL χοληστερόλης <50 mg/dl. Η Άμερικανική Ένωση Κλινικών Ένδοκρινολόγων (American Association of Clinical Endocrinologists) και το Άμερικανικό Κολλέγιο Ένδοκρινολογίας (American College of Endocrinology) συστήνουν στις κατευθυντήριες οδηγίες των επίπεδα LDL χοληστερόλης <55 mg/dl και επίπεδα μη-HDL χοληστερόλης <80 mg/dl σε άσθενείς με προϊούσα άθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο και σε άσθενείς με γνωστή άθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο και διαβήτη/χρονία νεφρική νόσο σταδίου 3 ή 4 έτεροζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία/πρώμη άθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο.