

Νεότερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα.

Γενοθέφα Κολοβοῦ, Ὑπεύθυνη Πρoληπτικῆς Καρδιολογίας & Ὑπεύθυνη Ἐξωτερικῶν Ἱατρῶν, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο.

Ἡ ἀντιμετώπιση τῶν καρδιαγγειακῶν νοσημάτων εἶναι συχνά ἐπώδυνη, πολυδάπανη καὶ πολλές φορές, δυστυχῶς, ἀναποτελεσματική. Αὐτὸ συμβαίνει διότι οἱ ἐπεμβατικές πράξεις, ὅπως εἶναι ἡ ἐγχείρηση ἀορτοσφαιναΐας παράκαμψης (μπαΐπας) καὶ ἡ ἀγγειοπλαστική (μπαλονάκι) δὲν θεραπεύουν τὴν αἰτία, ἀλλὰ ἀπλῶς τροποποιοῦν τὴν ἐξέλιξη τῆς νόσου. Αὐτὸς ἄλλωστε εἶναι ἕνας ἀπὸ τοὺς βασικούς λόγους πὸν καθίσταται ἐπιτακτική ἡ ἀνάγκη πρόληψης τῶν καρδιαγγειακῶν νοσημάτων καὶ αὐτὸ γίνεται μέσῳ τῆς ἀντιμετώπισης τῶν παραγόντων κινδύνου: ἡ αὐξημένη χοληστερίνη, ἡ ἀρτηριακὴ ὑπέρταση, τὸ κάπνισμα, ὁ σακχαρώδης διαβήτης εἶναι οἱ βασικότεροι ἀπὸ αὐτοὺς.

Ὁ 21ος αἰῶνας ἔχει δημιουργήσει μεγάλες προκλήσεις στὴν ἐπιστημονικὴ ἔρευνα, συμπεριλαμβανομένης καὶ τῆς ἱατρικῆς. Συγκεκριμένα, ἔχουν ἀναγνωριστῆ μετὰ τὴ βοήθεια τῆς μοριακῆς βιολογίας νέες μεταλλάξεις καὶ πολυμορφισμοὶ τῶν γονιδίων, πὸν ἐμπλέκονται στὸ μεταβολισμὸ τῶν λιπιδίων. Μετὰ τὸν τρόπο αὐτὸν ἔχει ἐπιτευχθεῖ ἡ ταυτοποίηση μηχανισμῶν, πὸν ὁδηγοῦν σὲ ὑπερλιπιδαιμία καί, ἀντίστοιχα, ἔχουν δημιουργηθεῖ νεότερα ὑπολιπιδαιμικά φάρμακα, πὸν παρεμβαίνοντας σὲ αὐτοὺς τοὺς μηχανισμοὺς μειώνουν ἀποτελεσματικὰ τὴ χοληστερίνη καὶ βελτιώνουν μετὰ διάφορους τρόπους τὸ λιπιδαιμικὸ προφίλ.

Στὶς περιπτώσεις σοβαρῆς ὑπερχοληστερολαιμίας, στοὺς ἀσθενεῖς μετὰ ἐκδηλῆ σφαιναΐα νόσο καὶ στοὺς ἀσθενεῖς μετὰ σοβαρὸς ὑπερτριγλυκεριδαίμης, ὅπου ὑπάρχει σοβαρὸς κίνδυνος παγκρεατίτιδας, εἶναι γνωστὸ ὅτι μόνον ἡ δίαιτα δὲν ἐπαρκεῖ καὶ πρέπει νὰ χορηγηθεῖ ὑπολιπιδαιμικὸ φάρμακο. Νεότερα ὑπολιπιδαιμικά φάρμακα, πὸν ἔχουν κυκλοφορήσει στὴν Ἑλλάδα τὰ τελευταῖα χρόνια, εἶναι ἡ

πιταβασατίνη, οἱ ἀναστολεῖς τῆς πρωτεΐνης πὸν ὀνομάζεται PCSK9 καὶ ὁ ἀναστολέας τῆς πρωτεΐνης πὸν ὀνομάζεται MTP.

Ἡ πιταβασατίνη ἀνήκει στὴν κατηγορία τῶν στατινῶν, πὸν κυκλοφοροῦν πάνω ἀπὸ 30 χρόνια. Μειώνει τὴν ὀλικὴ χοληστερόλη, τὰ τριγλυκερίδια καὶ τὴν LDL χοληστερόλη (κακὴ χοληστερόλη) καὶ αὐξάνει τὴν HDL χοληστερόλη (καλὴ χοληστερόλη) καὶ εἶναι φάρμακο μετὰ λιγοστὲς ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες. Οἱ ἀναστολεῖς τῆς πρωτεΐνης PCSK9 εἶναι ἀνθρώπινα μονοκλωνικά ἀντισώματα, τὰ ὁποῖα ἀδρανοποιοῦν τὴν πρωτεΐνη PCSK9 μέσῳ δέσμευσῆς τῆς στὴν εἰδικὴ περιοχὴ τῶν ὑποδοχέων, πὸν βρίσκονται στὶς μεμβράνες τῶν κυττάρων (ὁ ὑποδοχέας αὐτὸς εἶναι ἀπαραίτητος γιὰ τὴν πρόσληψη τῶν σωματιδίων LDL). Με αὐτὸν τὸν τρόπο οἱ ἀναστολεῖς αὐτοὶ μειώνουν τὰ ἐπίπεδα τῆς LDL χοληστερόλης στὸ αἷμα κατὰ



60%. Κυκλοφοροῦν δυὸ σκευάσματα τῶν ἀναστολέων τῆς πρωτεΐνης PCSK9, ἡ ἐβολοκουμάμπη καὶ ἡ ἀλιροκουμάμπη. Ἡ μικροσωμικὴ πρωτεΐνη μεταφορᾶς τριγλυκεριδίων (MTP) μεσολαβεῖ στὴ μεταφορὰ τῶν τριγλυκεριδίων στὰ εἰδικὰ σωματίδια, πὸν ὀνομάζονται VLDL. Ὁ ἀναστολέας τῆς πρωτεΐνης MTP δὲν ἐπιτρέπει τὸ σχηματισμὸ τῶν σωματιδίων αὐτῶν καὶ ἐπομένως μικρότερος ἀριθμὸς τοὺς θὰ μετατραπεῖ σὲ σωματίδια LDL, μειώνοντας ἔτσι τὰ ἐπίπεδα τῆς LDL χοληστερόλης στὸ πλάσμα. Τὸ φάρμακο αὐτὸ χορηγεῖται μόνον σὲ ἄτομα μετὰ πολὺν σοβαρὴ οἰκογενεῖ ὑπερχοληστερολαιμία. Αὐξηση τῶν τρανσαμινασῶν στὸ αἷμα καὶ διαρροϊκὲς κενώσεις ἀποτελοῦν τὶς κύριες παρενέργειες, πὸν ὁδηγοῦν στὴ διακοπὴ τοῦ φαρμάκου.

Τὰ τελευταῖα χρόνια μελετοῦνται φάρμακα γιὰ τὴν ἀντι-

μετώπιση τών υπερτριγλυκεριδαιμιών, όπως ή γονιδιακή θεραπεία με υπερέκφραση τοῦ γονιδίου LPLS447X, πού επηρεάζει εὐνοϊκὰ τὸ μεταβολισμὸ τών τριγλυκεριδίων καὶ βιολογικὰ φάρμακα με στόχευση τών πρωτεϊνῶν Apo C-III καὶ ANGPTL3, πού ἔχουν δυσμενῆ δράση στὸ μεταβολισμὸ τών τριγλυκεριδίων.

Τὸ πρῶτο φάρμακο, πού ἔχει σχεδιαστεῖ γιὰ τὴ μείωση τῶν ἐπιπέδων τῆς λιποπρωτεΐνης (a) (τὰ ἐπίπεδα τῆς ὁποίας στὸ πλάσμα μετροῦνται συχνὰ στοὺς ἀσθενεῖς με παράγοντες κινδύνου γιὰ ἀνάπτυξη καρδιαγγειακῶν νοσημάτων) ὀνομάζεται IONIS-APO(a)Rx. Εἶναι ὀλιγονουκλεοτίδιο

δεύτερης γενιᾶς (μικρὰ τεμάχια RNA μήκους 20–25 νουκλεοτιδίων), τὸ ὁποῖο ἀναστέλλει τὴν σύνθεση στὸ ἥπαρ τῆς κύριας πρωτεΐνης τοῦ σωματιδίου τῆς λιποπρωτεΐνης (a), πού ὀνομάζεται ἀπολιποπρωτεΐνη (a). Τὸ φάρμακο αὐτὸ δεσμεύεται στὴν mRNA ἀλληλουχία, ἡ ὁποία κωδικοποιεῖ τὴν ἀπολιποπρωτεΐνη (a), με ἀποτέλεσμα τὴ διάσπαση τοῦ συμπλέγματος λιποπρωτεΐνης (a)-mRNA καὶ τὴν ἀναστολὴ τῆς ἔκφρασης τῆς ἀπολιποπρωτεΐνης (a). Αὐτὸ ὀδηγεῖ στὴ μείωση τῶν ἐπιπέδων τῆς λιποπρωτεΐνης (a) στὸ πλάσμα. Τὸ φάρμακο ἔχει ἤδη χορηγηθεῖ σὲ ἐθελοντὲς με καλὰ ἀποτελέσματα, ἀλλὰ οἱ ἐνδεχόμενες ανεπιθύμητες ἐνέργειες ἐξετάζονται ἀκόμα. ●