

Νεότερα φάρμακα στις δυσλιπιδαιμίες: Αναστολείς PCSK9

Ιωάννα Α. Δήμα

Καρδιολόγος, Ακαδημαϊκή Υπότροφος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

Οι στατίνες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών τα τελευταία 30 χρόνια και, όπως έχει αποδειχθεί, οδηγούν σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο σε ασθενείς που έχουν υποστεί ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο όσο και σε υγιείς ανθρώπους που δεν έχουν ακόμα εκδηλώσει αντίστοιχο επεισόδιο (πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη). Ωστόσο, παρά την αγωγή με στατίνες, παραμένει ένας υπολειπόμενος κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια, κυρίως σε άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα κακής χοληστερόλης. Οι ασθενείς αυτοί ανήκουν στις ομάδες υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, και πρόκειται κυρίως για ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή στεφανιαία νόσο, στους οποίους οι στατίνες αποτυγχάνουν να επιτύχουν τους στόχους της κακής χοληστερόλης. Υπάρχει ακόμα ένα ποσοστό ασθενών που δεν ανέχεται τις στατίνες, και κυρίως τις μεγάλες δόσεις αυτών, και παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πόνος στους μύες και διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η κλινική έρευνα με τις στατίνες έδειξε ότι όσο χαμηλότερα κατεβαίνει η κακή χοληστερόλη τόσο λιγότερα τα καρδιαγγειακά επεισόδια και μάλιστα δεν υπάρχει τιμή κάτω από την οποία σταματά το όφελος από τη μείωσή της. Έτσι, οι νεότερες οδηγίες για την υπερχοληστερολαιμία επιβάλλουν, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών, πολύ χαμηλά επίπεδα της κακής χοληστερόλης (LDL), προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η επίτευξη πολύ χαμηλών επιπέδων κακής χοληστερόλης, που είναι αναγκαία για την επιπλέον μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, και η οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί με τις στατίνες, ακόμα και με το συνδυασμό αυτών με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα όπως η εζετιμίμη, οδήγησε την ιατρική κοινότητα στην ανεύρεση νέων φαρμακευτικών ουσιών.

Η PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease) είναι μία πρωτεΐνη που διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των υποδοχέων της κακής χοληστερόλης (LDL) στην επιφάνεια του ηπατικού κυττάρου και στην απόσυρση της LDL από την κυκλοφορία. Μάλιστα, όταν η πρωτεΐνη αυτή είναι δραστική, τότε καταστρέφει τους μεταφορείς (υποδοχείς) της κακής χοληστερόλης μέσα στο ηπατικό κύτταρο και έτσι μειούται ο αριθμός των υποδοχέων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μη δεσμεύεται η LDL από το αίμα και να βρίσκονται αυξημένες οι συγκεντρώσεις της. Η οικογένεια των πρωτεϊνών, στην οποία ανήκει η PCSK-9, ανακαλύφθηκε το 2003 και πολύ σύντομα αναγνωρίστηκε ο ρόλος της στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία, στην κληρονομική αυτή κατάσταση όπου τα επίπεδα της LDL είναι



πολύ υψηλά και ως εκ τούτου εξίσου υψηλός είναι και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, στο έντερο, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στα νεφρά αλλά και στο τοίχωμα των αρτηριών. Μελέτες έχουν δείξει ότι μεταλλάξεις, μεταβολές δηλαδή στο γονίδιο άρα στην έκφραση και στην αποτελεσματικότητα της πρωτεΐνης PCSK9, σχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα της LDL. Έτσι, μεταβολές στο γονίδιο, που οδηγούν σε απώλεια της λειτουργικότητας της PCSK-9, έχουν ως αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα LDL και 'προστασία' από τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η αναστολή της συγκεκριμένης πρωτεΐνης αποτέλεσε πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας τα προηγούμενα χρόνια, με αποτέλεσμα να αναπτυχθούν οι PCSK-9 αναστολείς ως πιθανός καρδιοπροστατευτικός μηχανισμός. Πρόκειται για δύο μονοκλωνικά αντισώματα (αλιροκουμάμη και εβλοκουμάμη), πλήρως ανθρώπινα, τα οποία δεσμεύουν την PCSK9 και, όπως έχει βρεθεί, οδηγούν σε περαιτέρω μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 50-60%, σε ασθενείς υπό μέγιστη υπολιπιδαιμική αγωγή, επιτυγχάνοντας με αυτό τον τρόπο τους στόχους της LDL. Παράλληλα, έχουν δείξει, σε κάποιο βαθμό, την επίδρασή τους και στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (μείωση κατά 26% περίπου) αλλά και της λιποπρωτεΐνης (α) (κατά 30%), μιας άλλης δηλαδή λιποπρω-

τεΐνης, εκτός της LDL, που προκαλεί αθηρωμάτωση.

Εξάλλου, μελέτες έχουν καταδείξει και το κλινικό όφελος της χορήγησης των PCSK-9 αναστολέων, με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη FOURIER ήταν η πρώτη μεγάλη κλινική μελέτη που εξέτασε την επίδρασή τους σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της LDL και το εύρημα αυτό σχετίστηκε με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρόμοια κλινική μελέτη, σε ασθενείς που είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ODYSSEY), επιβεβαίωσε τα ευρήματα της FOURIER. Τα φάρμακα αυτά χορηγήθηκαν επικουρικά της λοιπής υπολιπιδαιμικής αγωγής των ασθενών, δηλαδή της μέγιστης ανεκτής δόσης στατινών και εξετιμίμπης και σε ασθενείς που δεν μπορούσαν να επιτύχουν τους στόχους της LDL.

Η χορήγησή τους γίνεται υποδόρια, ανά δύο εβδομάδες. Τα νέα ενέσιμα φάρμακα δεν φαίνεται να έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, με κυριότερες τα ήπια συμπτώματα λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού ή γριππώδους συνδρομής και τον τοπικό ερεθισμό στο σημείο της ένεσης. Οι παρενέργειες γενικά είναι σπάνιες.

Ωστόσο, λόγω του αυξημένου κόστους των συγκεκριμένων φαρμάκων και της αρκετά μεγάλης επιβάρυνσης των

συστημάτων υγείας, απαιτείται πολύ προσεκτική επιλογή των ομάδων ασθενών στις οποίες απευθύνεται και ορθολογιστική χρήση από μέρους των θεραπόντων ιατρών. Για το λόγο αυτό τα συγκεκριμένα φάρμακα έχουν εγκριθεί μόνο για τις προαναφερθείσες κατηγορίες ασθενών και ως εκ τούτου αποζημιώνονται μόνο σε στεφανιαίου ή αγγειακού ασθενείς, που δεν έχουν επιτύχει το στόχο της LDL, και στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, που, παρά τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή, βρίσκονται μακριά από το στόχο της LDL.

Οι νέες οδηγίες, που αφορούν στις υπερχοληστερολαιμίες, σταδιακά θέτουν ολοένα και χαμηλότερους στόχους κακής χοληστερόλης και αυτό προκύπτει μετά από εκτεταμένες μελέτες, που αξιολογούν τη μείωση της χοληστερόλης και της συσχέτισής της με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Άρα, θέτοντας χαμηλότερους στόχους για την LDL, το ποσοστό των ασθενών που θα έπρεπε να λάβουν τους PCSK-9 αναστολείς αυξάνεται. Η εφαρμογή των παραπάνω οδηγιών συναντά αρκετά εμπόδια στην εποχή μας, λόγω του κόστους των φαρμάκων σε όλα τα συστήματα υγείας, ωστόσο τα ευρήματα είναι εξαιρετικής επιστημονικής αξίας για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και, κατ' επέκταση, τη μείωση του κόστους για τα εθνικά συστήματα υγείας, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών. ●