

## Γράμμα του Διευθυντή Σύνταξης

## Το Μέλλον της Αντιυπερτασικής Θεραπείας: Από το Μύθο στην Κλινική Πραγματικότητα

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική &amp; Ομώνυμο Εργαστήριο Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα, Ελλάδα



**Η** αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) έχει λάβει πλέον επιδημικές διαστάσεις ανά την υφήλιο, χωρίς να περιορίζεται στις ανεπτυγμένες μόνο χώρες, προσβάλλοντας 1 δισεκατομμύριο άτομα. Βάσει σύγχρονων δεδομένων, παγκοσμίως 7,6 εκατομμύρια πρόωροι θάνατοι (περίπου το 13,5% του συνόλου), 54% των αγγειακών εγκεφαλικών και το 47% των ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων αποδίδονται στην υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ).<sup>1</sup> Το εκτιμώμενο ετήσιο κόστος της υπερτασικής νόσου για τις οικονομίες των χωρών είναι τεράστιο και συγκεντρωμένα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής υπολογίζεται στα 66 δισεκατομμύρια δολάρια. Παράλληλα, παρά το ότι υπάρχουν σήμερα διαθέσιμα πάνω από 75 αντιυπερτασικά σκευάσματα από 9 διαφορετικές κατηγορίες, ο έλεγχος της ΑΠ στο γενικό πληθυσμό είναι τουλάχιστον ανεπαρκής. Επομένως, οι μελλοντικές στρατηγικές κατά της ΑΥ, πέραν της επιλογής του κατάλληλου συνδυασμού φαρμάκων στην ενδεικνυόμενη δοσολογία, πρέπει να κατευθύνονται προς την κλινική χρήση νέων φαρμάκων, την εφαρμογή εξατομικευμένων γενετικά καθοριζόμενων θεραπειών και την ανάπτυξη καινοτόμων προσεγγίσεων όπως η ανοσοθεραπεία.

Λαμβάνοντας υπόψη τον ενθουσιασμό για την εμφάνιση νέων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι άμεσοι αναστολείς ρενίνης. Μετά την επίλυση των αρχικών προβλημάτων βιοδιαθεσιμότητας και μειωμένης αποτελεσματικότητας, κυκλοφόρησε πρόσφατα ο πρώτος μη-πεπτιδικός, από του στόματος χορηγούμενος άμεσος αναστολέας ρενίνης για τη θεραπεία της ΑΥ.<sup>2</sup> Είναι το ίδιο αποτελεσματικός ως μονοθεραπεία στην ελάττωση της ΑΠ συγκρινόμενος με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης με άριστη ανοχή. Ένα άλλο πεδίο

έρευνας είναι η μελέτη των παθοφυσιολογικών μονοπατιών που είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση της γουανυλικής κυκλάσης, η οποία αυξάνει τα επίπεδα της μονοφωσφορικής γουανοσίνης στα όργανα στόχους, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Έχειδειχθεί ότι ένας διεγέρτης της γουανυλικής κυκλάσης, ο οποίος μειώνει την ΑΠ, την καρδιακή υπερτροφία και ίνωση σε πειραματικά μοντέλα, αναστέλλει επίσης τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και επιμηκύνει το χρόνο ροής.<sup>3</sup> Ωστόσο χρειάζονται κλινικές μελέτες φάσης II και III για την εκτίμηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του παράγοντα αυτού, ο οποίος φαίνεται να είναι καταλληλότερος τόσο για ηλικιωμένους ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση όσο και για διαβητικούς με εκσεσημασμένη αρτηριακή σκληρότητα. Σε παρόμοια πλαίσια, στοχεύοντας κατά ενός από τους κύριους μηχανισμούς αύξησης της σκληρότητας των αγγείων, δηλαδή της συσσώρευσης των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, παρέχεται άλλη μια θεραπευτική επιλογή. Σήμερα, υπάρχουν ουσίες, όπως το alagebrium, οι οποίες μπορούν να διαλύουν τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, βελτιώνοντας σημαντικά την ενδοθηλιακή λειτουργία και την κεντρική αορτική πίεση χορηγούμενα δις ημερησίως.<sup>4</sup> Αυτά τα φάρμακα μπορεί να λάβουν στο κοντινό μέλλον σημαντική θέση στην αντιμετώπιση του υπερτασικού ασθενούς καθώς σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν ότι καθοριστής της επιτυχημένης θεραπείας δεν είναι μόνο η πίεση στη βραχιόνια αρτηρία αλλά και η βελτίωση των λειτουργικών χαρακτηριστικών της αορτής, τα οποία σχετίζονται με μηχανισμούς εξέλιξης της αθηροσκλήρυνσης και δυσμενή καρδιαγγειακή πρόγνωση.<sup>5</sup> Τέλος, η NADPH οξειδάση φαίνεται να συμβάλλει στην παθογένεση

της ΑΥ, επομένως η ανάπτυξη ειδικών αναστολέων αυτού του ενζύμου βρίσκεται στο κέντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος. Δύο από τους πιο ειδικούς αναστολείς, οι gr91ds-tat και arocynin, ελαττώνουν την ΑΠ σε ζωικά πειραματικά μοντέλα υπέρτασης και άλλες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της πρωτεϊνικής κινάσης C και του μορίου VAS2870, εμφανίζουν αντιυπερτασική δράση *in vitro*.<sup>6</sup> Ωστόσο, εν αναμονή της κλινικής εφαρμογής των παραπάνω σκευασμάτων ειδικής στόχευσης των NADPH ομολόγων, τα κυκλοφορούντα αντιυπερτασικά φάρμακα όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτασίνης και οι στατίνες αναστέλλουν την ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης.<sup>6</sup> Σχετικά με την αντιυπερτασική δράση των στατινών πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι μειώνουν σημαντικά τη συστολική ΑΠ, ειδικά σε ασθενείς με υψηλότερα αρχικά επίπεδα ΑΠ, ανεξαρτήτως ηλικίας και μεταβολής των επιπέδων των λιπιδίων.<sup>7</sup>

Πολλοί υποστηρίζουν ότι οι φαρμακολογικές προσεγγίσεις δεν μπορούν να προσφέρουν πλέον κάτι το επιπλέον, οπότε υπάρχει επιτακτική ανάγκη για καινοτόμες στρατηγικές βασισμένες στη γενετική και την ανοσοθεραπεία. Αν και δεν είναι διαθέσιμη ακόμη για την κλινική πράξη, η γονιδιακή “antisense” θεραπεία αποτελεί μια πολύτιμη επιλογή για την αντιμετώπιση της ΑΥ. Προς αυτήν την κατεύθυνση, η εισαγωγή “antisense” ολιγοδεοξυνουκλεοτιδίων έναντι της τυροσινικής υδροξυλάσης ελάττωσε την ΑΠ,<sup>8</sup> ενώ η ενδοκαρδιακή χορήγηση ενός φορέα-ξενιστή ρετροϊού, ο οποίος περιέχει “antisense” γονίδιο για τον υποδοχέα αγγειοτασίνης II τύπου I, ανέστειλε την ανάπτυξη ΑΥ και την καρδιακής υπερτροφία σε πειραματόζωα.<sup>9</sup> Επιπροσθέτως, ο έλεγχος DNA για γενετικούς πολυμορφισμούς μπορεί να δώσει πληροφορίες για την προδιάθεση έντονης απάντησης σε συγκεκριμένο είδος αντιυπερτασικής αγωγής.<sup>10</sup> Μια από τις πιο αξιοσημείωτες μελέτες του τρέχοντος έτους αφορά στις επιδράσεις του εμβολιασμού έναντι της αγγειοτασίνης II σε υπερτασικούς ασθενείς.<sup>11</sup> Μετά από 14 εβδομάδες, οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική πτώση της συστολικής ΑΠ κατά 9 mmHg και μια εντυπωσιακή ελάττωση της πρωϊνής «αιχμής» ΑΠ κατά 25/13 mmHg. Αν και ελκυστικά τα παραπάνω αποτελέσματα, εγείρονται ερωτηματικά σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια και κόστος, επομένως περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ιδιαίτερα σε ευρύτερους πληθυσμούς υπερτασι-

κών με συνοδές νοσηρές καταστάσεις και διαφορετικά επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου.

Είναι φανερό ότι το μυθικό «Κουτί της Πανδώρας» της αντιυπερτασικής αγωγής έχει πλέον ανοίξει και προσφέρει πολλαπλά σκευάσματα και στρατηγικές που εμπλουτίζουν τη «θεραπευτική φαρέτρα» του σύγχρονου ιατρού. Μόνο μελλοντικές έρευνες και δεδομένα από κλινικές μελέτες θα καθορίσουν ποιες από τις προσεγγίσεις θα παραμείνουν στη Χώρα του Μύθου και ποιες θα βρουν τη θέση τους στο «σκληρό και αληθινό» κόσμο της υπερτασικής νόσου.

## Βιβλιογραφία

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; for the International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371: 1513-1518.
2. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006; 368: 1449-1456.
3. Masuyama H, Tsuruda T, Kato J, et al. Soluble guanylate cyclase stimulation on cardiovascular remodeling in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Hypertension*. 2006; 48: 972-978.
4. Ziemann SJ, Melenovsky V, Clattenburg L, et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25: 577-583.
5. Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, et al. Low-grade inflammation and hypoadiponectinemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1162-1169.
6. Williams HC, Griendling KK. NADPH oxidase inhibitors: new antihypertensive agents? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 50: 9-16.
7. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, Versiero M, D'Elia L, Cappuccio FP. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomised, controlled trials. *Hypertension* 2007; 49: 792-798.
8. Kumai T, Tateishi T, Tanaka M, Watanabe M, Shimizu H, Kobayashi S. Tyrosine hydroxylase antisense gene therapy causes hypotensive effects in the spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2001; 19: 1769-1773.
9. Pachori AS, Numan MT, Ferrario CM, Diz DM, Raizada MK, Katovich MJ. Blood pressure independent attenuation of cardiac hypertrophy by AT1R-AS gene therapy. *Hypertension*. 2002; 39: 969-975.
10. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationships to blood pressure response to antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) Trial. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 8-13.
11. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet*. 2008; 371: 821-828.