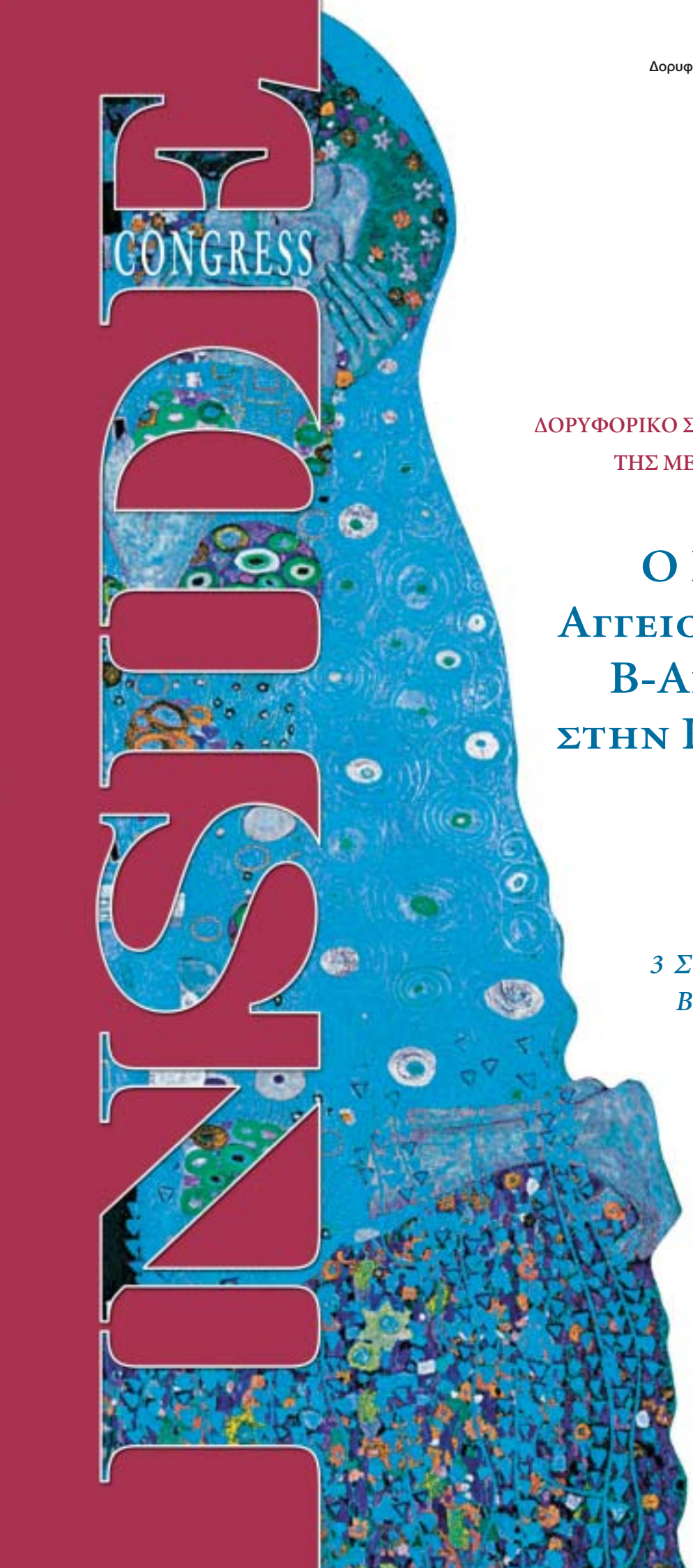


Δορυφορικό Συμπόσιο κατά τη διάρκεια του
ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΤΗΣ ESC 2007
1-5 Σεπτεμβρίου

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΥΠΟ ΤΗ ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ
ΤΗΣ MENARINI INTERNATIONAL

Ο Ρολος των Αγγειοδιασταλτικων Β-Αποκλειστων στην Καρδιαγγειακη Νοσο

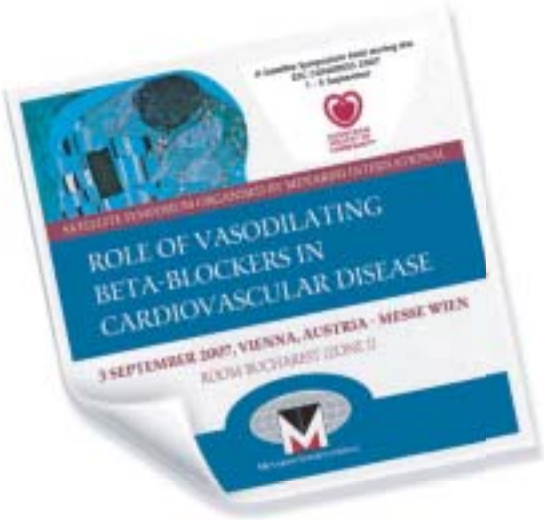
3 Σεπτεμβρίου 2007
Βιέννη, Αυστρία

December 2007 Supplement of Practicing Medicine Vol. 18
Information and Management Journal
Milan Court Authorisation No 133 of February 2000

© 2007 One Way S.r.l.

Μετάφραση, επιμέλεια και προσαρμογή:

Scientific Publications Ltd.



3 Σεπτεμβρίου 2007
Βιέννη, Αυστρία

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΥΠΟ ΤΗ ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ
ΤΗΣ MENARINI INTERNATIONAL

Ο Ρολος των Αγγειοδιασταλτικων Β-Αποκλειστων στην Καρδιαγγειακη Νοσο

Προεδρεύοντες

A. Cohen-Solal
(Παρίσι, Γαλλία)

J. Redon
(Βαλένθια, Ισπανία)

Ομιλητές

▸▸ Σελ. 2

K. Narkiewicz, *Γκντάνσκ, Πολωνία*
Νέες έννοιες σχετικά με τη συνολική καρδιαγγειακή αξιολόγηση

▸▸ Σελ. 8

H. Drexler, *Ανόβερο, Γερμανία*
Ο ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου στην καρδιαγγειακή νόσο

▸▸ Σελ. 5

I.B. Wilkinson, *Κέιμπριτζ, Μ. Βρετανία*
Δράση των αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών πέραν της μείωσης της αρτηριακής πίεσης

▸▸ Σελ. 11

A.J. S. Coats, *Σίδνεϊ, Αυστραλία*
Κλινικές εκβάσεις και σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας στρατηγικών για την αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Krzysztof Narkiewicz

Μονάδα Υπέρτασης, Τμήμα Υπέρτασης και Διαβητολογίας, Ιατρικό Πανεπιστήμιο του Γκντανσκ, Γκντανσκ, Πολωνία

Νέες έννοιες σχετικά με τη συνολική καρδιαγγειακή αξιολόγηση

Ο κύριος στόχος της καρδιαγγειακής θεραπείας είναι η επίτευξη της μέγιστης μείωσης της νοσηρότητας και της θνητότητας, μέσω της μείωσης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου του ασθενούς. Είναι σήμερα σαφές ότι ο κίνδυνος αυτός καθορίζεται από έναν συνδυασμό πλήθους παραγόντων, πέραν της υπέρτασης. Ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος υπολογίζεται με βάση τη συνύπαρξη κλασικών αλλά και νέων παραγόντων κινδύνου, βλάβης οργάνων και εμφανούς καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου. Συνήθως εκφράζεται ως ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου την επόμενη δεκαετία. Αυτή η αξιολόγηση του κινδύνου είναι θεμελιώδους σημασίας για όλες τις θεραπευτικές στρατηγικές: παραδείγματος χάριν, χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει πότε θα πρέπει να ξεκινήσει η φαρμακευτική θεραπεία, ποια αρτηριακή πίεση στόχος θα πρέπει να οριστεί και κατά πόσον θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συνδυαστική θεραπεία ή όχι. Η έννοια της συνολικής αξιολόγησης κινδύνου είναι επίσης σημαντική για την έγκαιρη πρόληψη. Προκειμένου να επέμβουμε νωρίτερα, είναι απαραίτητο να εντοπιστούν οι ασθενείς που διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο. Φαίνεται ότι **η αξιολόγηση της υποκλινικής βλάβης οργάνων είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανίχνευση των ασθενών εκείνων που διατρέχουν πραγματικά πολύ υψηλό κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων επιπλοκών της υπέρτασης**.

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί έμφαση στον εντοπισμό πρώιμων δεικτών βλάβης οργάνων έτσι ώστε να είναι δυνατό να χορηγείται θεραπεία με σκοπό την καθυστέρηση της εξέλιξης της βλάβης, ή ακόμα καλύτερα, την αντιστροφή της πρώιμης βλάβης οργάνου. Και αυτό, γιατί μεταξύ των υπερτασικών ασθενών, εκείνοι με κλινική βλάβη οργάνου διατρέχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με εκείνους με κλασικούς παράγοντες κινδύνου αλλά χωρίς πρώιμη βλάβη οργάνου.

Η έννοια αυτή ταιριάζει επίσης με την ιδέα του καρδιαγγειακού συνεχούς. Σήμερα είναι γνωστό ότι υπάρχουν μείζονες διαφορές μεταξύ διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων, αλλά και εντός των κατηγοριών. Τα φάρμακα με ειδικά πρόσθετα χαρακτηριστικά (π.χ. η δυνατότητα απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου της νεμπιβολόλης) μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα εάν χρησιμοποιούνται στα πρώιμα στάδια του καρδιαγγειακού συνεχούς. Αυτό είναι το σημείο κατά το οποίο υπάρχουν λεπτές μεταβολές και τα φάρμακα με ευεργετικές δράσεις είναι πιθανόν, όχι μόνο να καθυστερούν την εξέλιξη των παθοφυσιολογικών ανωμαλιών, αλλά να είναι και σε θέση να τις αντιστρέψουν (σχήμα 1).

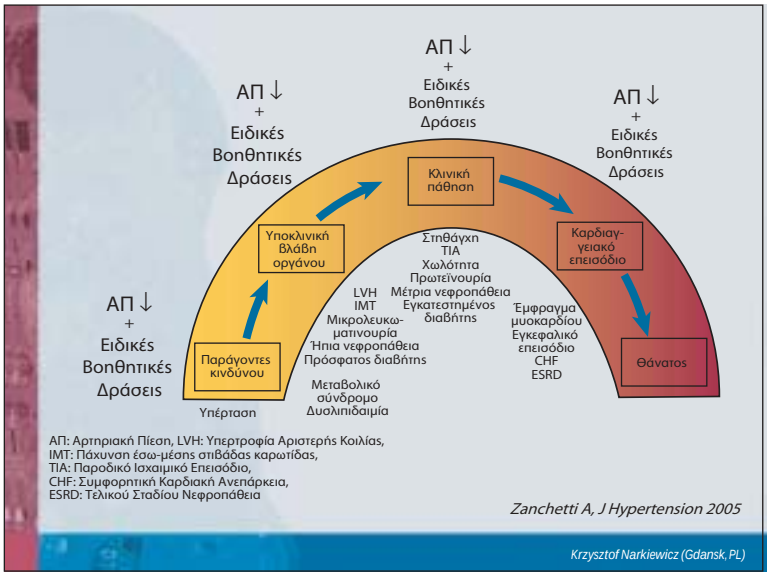
Το 2007, Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) επικαιροποίησαν το μοντέλο τους για την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (σχήμα 2), ο οποίος σταδιοποιείται σε τέσσερις κατηγορίες βάσει της αρτηριακής πίεσης του ασθενούς και της παρουσίας παραγόντων κινδύνου, βλάβης οργάνου, μεταβολικού συνδρόμου, σακχαρώδους διαβήτη και εγκατεστημένης καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου. Η βλάβη οργάνου είναι ένας πολύ σημαντικός δείκτης συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Παραδείγματος χάριν, ακόμη και μεταξύ ασθενών με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση, εκείνοι με βλάβη οργάνου διατρέχουν υψηλό πρόσθετο κίνδυνο. **Οι κατευθυντήριες οδηγίες 2007 των ESH/ESC εισάγουν ορισμένους νέους παράγοντες που είναι σήμερα γνωστοί ως καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου - η πίεση παλμού (ιδιαίτερης σημασίας στους ηλικιωμένους) και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη- επιπλέον του προσδιορισμού των κλασικών παραγόντων κινδύνου (συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, ηλικία, κάπνισμα, δυσλι-**

Ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος υπολογίζεται με βάση τη συνύπαρξη κλασικών αλλά και νέων παραγόντων κινδύνου, βλάβης οργάνων και εμφανούς καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου

πιδαιμία, κοιλιακή παχυσαρκία και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου).

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες περιγράφουν επίσης νέες ενδείξεις βλάβης οργάνου στόχου, οι οποίες μπορεί να είναι σημαντικές για την αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον της υπερτροφίας αριστερής κοιλίας και της πάχυνσης των τοιχωμάτων των καρωτίδων προσδιοριζόμενων μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος ή ηχοκαρδιογραφήματος, ως παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση έχουν τώρα επιβεβαιωθεί η ταχύτητα παλμού καρωτίδας-μηριαίας αρτηρίας (που αντανακλά αρτηριακή δυσκαμψία) και ο δείκτης αρτηριακής πίεσης ποδοκνημικής/βραχιόνιας αρτηρίας. Η αρτηριακή δυσκαμψία έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής θνητότητας στον γενικό πληθυσμό, στους ηλικιωμένους, σε υπερτασικά άτομα και σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Επίσης αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με υπέρταση. Επιπλέον, παρόλο που η δυσμενής προγνωστική σημασία της τεκμηριωμένης νεφροπάθειας ήταν γνωστή, οι νέες, τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες περιέχουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον ρόλο της πρώιμης νεφρικής δυσλειτουργίας, που είναι τέτοιος ώστε ακόμη και μια ελαφρά αύξηση στην κρεατινίνη πλάσματος, ένας χαμηλός εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η μικρολευκωματινουρία έχουν συμπεριληφθεί μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα που εξετάζεται στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες είναι το κατά πόσον ασθενείς σε υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο είναι δυνατόν να εντοπιστούν μέσω μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου. Φαίνεται ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί η ακόλουθη σταδιοποίηση: κάθε ασθενής με πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, με υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση και χαμηλή διαστολική πίεση, με διαβήτη, με μεταβολικό σύνδρομο ή με τρεις ή περισσότερους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να θεωρείται υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου (σχήμα 3). Γεγονός που υποδηλώνει ότι τα σημεία υποκλινικής βλάβης οργάνου θα πρέπει να διερευνώνται (σχήμα 4). Περαιτέρω, οι κατευθυντήριες οδηγίες αναφέ-

Η αρτηριακή δυσκαμψία έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής θνητότητας στον γενικό πληθυσμό, στους ηλικιωμένους, σε υπερτασικά άτομα και σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου



Σχήμα 1. Σύμφωνα με τη θεωρία του συνεχούς της καρδιαγγειακής νόσου, παράγοντες κινδύνου οδηγούν στην ανάπτυξη μιας υποκλινικής βλάβης οργάνου, η οποία εξελίσσεται σε εμφανή κλινική νόσο. Το επόμενο στάδιο του καρδιαγγειακού συνεχούς αντιπροσωπεύεται από καρδιαγγειακά επεισόδια, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Το καρδιαγγειακό συνεχές καταλήγει με τον θάνατο του ασθενούς.

Σταδιοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε τέσσερις κατηγορίες

Αρτηριακή πίεση (mmHg)

Άλλοι παράγοντες κινδύνου, OD ή νόσος	Φυσιολογική ΣΑΠ 120-129 ή ΔΑΠ 80-84	Υψηλή φυσιολογική ΣΑΠ 130-139 ή ΔΑΠ 85-89	Υπέρταση Σταδίου 1 ΣΑΠ 140-159 ή ΔΑΠ 90-99	Υπέρταση Σταδίου 2 ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	Υπέρταση Σταδίου 3 ΣΑΠ ≥180 ή ΔΑΠ ≥110
Απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου	Μέσος κίνδυνος	Μέσος κίνδυνος	Χαμηλός πρόσθετος κίνδυνος	Μέτριος πρόσθετος κίνδυνος	Υψηλός πρόσθετος κίνδυνος
1-2 παράγοντες κινδύνου	Χαμηλός πρόσθετος κίνδυνος	Χαμηλός πρόσθετος κίνδυνος	Μέτριος πρόσθετος κίνδυνος	Μέτριος πρόσθετος κίνδυνος	Πολύ υψηλός πρόσθετος κίνδυνος
3 ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου, μεταβολικό σύνδρομο, OD ή διαβήτης	Μέτριος πρόσθετος κίνδυνος	Υψηλός πρόσθετος κίνδυνος	Υψηλός πρόσθετος κίνδυνος	Υψηλός πρόσθετος κίνδυνος	Πολύ υψηλός πρόσθετος κίνδυνος
Εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσος	Πολύ υψηλός πρόσθετος κίνδυνος	Πολύ υψηλός πρόσθετος κίνδυνος	Πολύ υψηλός πρόσθετος κίνδυνος	Πολύ υψηλός πρόσθετος κίνδυνος	Πολύ υψηλός πρόσθετος κίνδυνος

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση. Ο χαμηλός, μέτριος, υψηλός, πολύ υψηλός κίνδυνος αναφέρονται σε 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου. Ο όρος «πρόσθετος» δηλώνει ότι σε όλες τις κατηγορίες ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από τον μέσο όρο. OD: υποκλινική βλάβη οργάνου.

Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, PL)

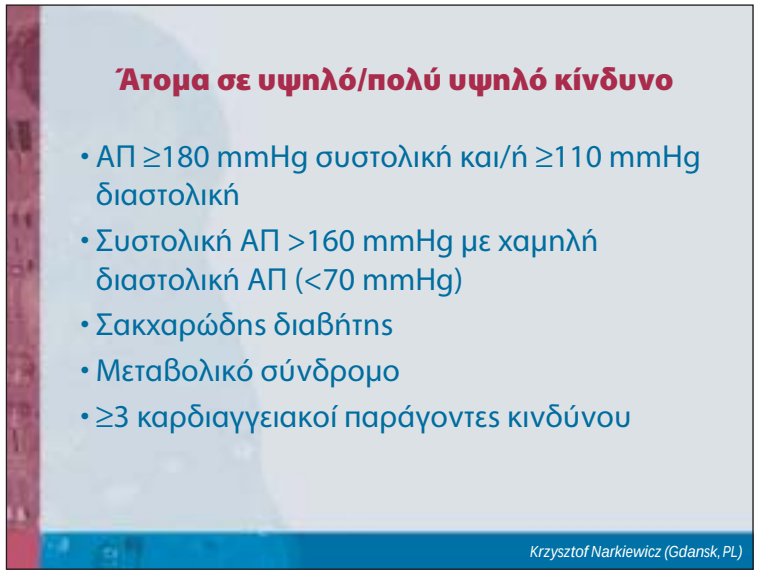
Σχήμα 2. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH 2007 σταδιοποιούν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε τέσσερις κατηγορίες.

Κάθε άτομο με πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, με υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση και χαμηλή διαστολική πίεση, με διαβήτη, με μεταβολικό σύνδρομο ή με τρεις ή περισσότερους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να θεωρείται υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου

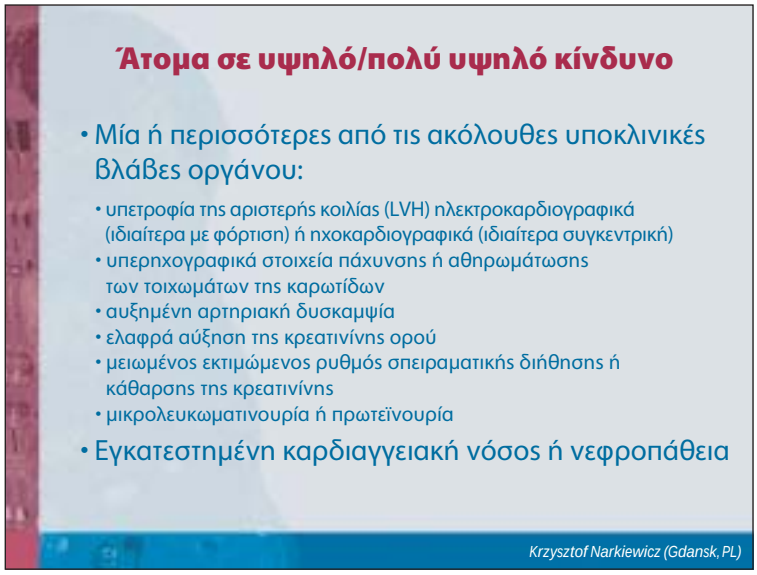
ρουν για πρώτη φορά ότι είναι σημαντικό να ερευνάται πιθανή βλάβη οργάνου όχι μόνο κατά την έναρξη -τη στιγμή που λαμβάνονται οι αποφάσεις για τη θεραπεία- αλλά και κατά τη διάρκειά της, καθώς η αντιστροφή των ανωμαλιών αποτελεί απόδειξη ότι η θεραπεία είναι αποτελεσματική. Παραδείγματος χάριν, στους ασθενείς με λευκωματινουρία στο αρχικό σημείο, η έκκριση λευκωματίνης με τα ούρα θα πρέπει να ελέγχεται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης από τη στιγμή που έχει ξεκινήσει η θεραπεία. Μία ακόμα νέα πλευρά αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η έννοια ενός συνδρόμου πρώιμης αγγειακής γήρανσης (EVA), όπως προτείνει ο Nilsson. Σύμφωνα με το μοντέλο του Nilsson, η αρτηριακή δυσκαμψία με βλάβη στη λειτουργία των μεγάλων αρτηριών, σε συνδυασμό με άλλες παθήσεις όπως μειωμένη παραγωγή NO, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, φλεγμονή και γενετικούς παράγοντες, αποτελεί το κλειδί για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η έννοια αυτή μπορεί να διευκολύνει τον τρόπο προσέγγισης του καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά και τον τρόπο αντιμετώπισης ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Συνοπτικά, η έννοια της συνολικής αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου (και της συνολικής καρδιαγγειακής θεραπείας, καθώς οι έννοιες αυτές είναι αλληλοσυνδεόμενες) αποτέλεσε πολύ σημαντικό βήμα όσον αφορά την κατανόηση της αντιμετώπισης της καρδιαγγειακής νόσου. Προκειμένου να είναι αποτελεσματική, η αντιμετώπιση των ατόμων που διατρέχουν καρδιαγγειακό κίνδυνο θα πρέπει να επιβραδύνει ή ακόμα και να αντιστρέφει την εξέλιξη του καρδιαγγειακού συνεχούς. Αντιυπερτασικά φάρμακα με ειδικές βοηθητικές δράσεις, πέραν της απλής μείωσης της αρτηριακής πίεσης, είναι πιθανό να προσφέρουν μεγαλύτερο όφελος όταν χρησιμοποιούνται στα πρώτα στάδια του καρδιαγγειακού συνεχούς.

Αντιυπερτασικά φάρμακα με ειδικές βοηθητικές δράσεις, πέραν της απλής μείωσης της αρτηριακής πίεσης, είναι πιθανό να προσφέρουν μεγαλύτερο όφελος όταν χρησιμοποιούνται στα πρώτα στάδια του καρδιαγγειακού συνεχούς

Παρότι χρησιμοποιούνται ελλιπώς, υπάρχουν σήμερα καλές μέθοδοι εκτίμησης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και εντοπισμού των ασθενών εκείνων που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο, προκειμένου να γίνουν παρεμβάσεις με κατάλληλα φάρμακα και να ανασχεθεί το καρδιαγγειακό συνεχές στα πλέον πρώιμα στάδια.



Σχήμα 3. Παράγοντες που προσδιορίζουν τα άτομα που διατρέχουν υψηλό ή πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.



Σχήμα 4. Η παρουσία διαφορετικών τύπων υποκλινικής βλάβης οργάνου ή εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου ή νεφροπάθειας προσδιορίζει τα άτομα σε υψηλό ή πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ian Boden Wilkinson

Μονάδα Κλινικής Φαρμακολογίας, Πανεπιστήμιο Κέιμπριτζ, Νοσοκομείο Addenbroooke, Κέιμπριτζ, Ηνωμένο Βασίλειο

Δράση των αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών πέραν της μείωσης της αρτηριακής πίεσης

Οι β-αποκλειστές, οι οποίοι αρχικά αναπτύχθηκαν για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, εισήχθηκαν στην κλινική πρακτική τη δεκαετία του 1960. Έγινε γρήγορα φανερό ότι ελάττωναν και την αρτηριακή πίεση και ο μηχανισμός των β-αποκλειστών εδραιώθηκε ως αποτελεσματικός μηχανισμός για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης παγκοσμίως. Κατά συνέπεια, αποτέλεσε έκπληξη όταν μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2005 έδειξε ότι η ατενολόλη, ένας ευρέως συνταγογραφούμενος παραδοσιακός β-αποκλειστής, δεν μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια όταν χορηγείται σε άτομα με υπέρταση, παρότι μειώνει την αρτηριακή τους πίεση. Το εύρημα αυτό οδήγησε σε μερικούς θεαματικούς τίτλους σε δημοσιεύματα, τα οποία υπονοούσαν ότι το Εθνικό Σύστημα Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου δόδευε 23 εκατομμύρια λίρες στερλίνες ετησίως σε ένα φάρμακο το οποίο στην πραγματικότητα δεν παρέτεινε τη ζωή κανενός. Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίχθηκε από τα αποτελέσματα ορισμένων παλαιότερων μελετών, όπως η Μελέτη σε Ηλικιωμένους MRC, η LIFE και η ASCOT. Ωστόσο, όλες αυτές οι μελέτες είχαν εστιάσει σε έναν συγκεκριμένο β-αποκλειστή, την ατενολόλη, και δεν είναι σαφές εάν τα συμπεράσματα αυτά ίσχυαν για το σύνολο της κατηγορίας των β-αποκλειστών. Αυτό φαίνεται απίθανο, δεδομένου ότι υπάρχουν πολλές διαφορές μεταξύ των β-αποκλειστών. Παραδείγματος χάριν, υπάρχουν φαρμακολογικές διαφορές, τόσο στην εκλεκτικότητα στον αποκλεισμό β-υποδοχέων έναντι των α-υποδοχέων, όσο και στην εκλεκτικότητα στους β1 ή στους β2 υποδοχείς. Η καρδιοεκλεκτικότητα, η οποία συχνά χρησιμοποιείται με την έννοια του λόγου των δράσεων αποκλεισμού των β1 προς τους β2 υποδοχείς, παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις. Παραδείγματος χάριν, η νεμπιβολόλη είναι περίπου 10 φορές περισσότερο καρδιοεκλεκτική απ' ό,τι η μετοπρολόλη. Όσον αφορά τις φαρμακοδυναμικές και τις αιμοδυναμικές δράσεις, η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ των φαρμάκων της κατηγορίας των β-αποκλειστών είναι ανάμεσα στους μη αγγειοδιασταλτικούς β-αποκλειστές και στους αγγειοδιασταλτικούς β-αποκλειστές, όπως η νεμπιβολόλη, η καρβεδιλόλη και η σελιπρολόλη. Για παράδειγμα, η νεμπιβολόλη αυξάνει το κλάσμα εξώθησης και την καρδιακή παροχή και μειώνει την περιφερική αγγειακή αντίσταση, ενώ η ατενολόλη (ένας μη αγγειοδιασταλτικός β-αποκλειστής) έχει αντίθετα αποτελέσματα, μειώνοντας τόσο το κλάσμα εξώθησης όσο και την καρδιακή παροχή, αλλά αυξάνοντας την περιφερική αγγειακή αντίσταση. Η δράση μείωσης της πίεσης τόσο των αγγειοδιασταλτικών όσο και των μη αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών φαίνεται παρόμοια όταν μετράται στον βραχίονα. Ωστόσο, έχει αναγνωριστεί από καιρό ότι η αρτηριακή πίεση στον βραχίονα και η αρτηριακή πίεση στις κεντρικές αρτηρίες, όπως στην αορτή, διαφέρουν αρκετά. Αυτό είναι σημαντικό γιατί τα μείζονα όργανα (καρδιά, εγκέφαλος και νεφροί) υφίστανται την πίεση που μετράται στην αορτή και όχι στον βραχίονα. Η αρτηριακή πίεση είναι διαφορετική στον βραχίονα και στην αορτή λόγω των διαφορών δυσκαμψίας των δύο αγγείων, καθώς και λόγω του φαινομένου της αντανάκλασης κύματος. Όταν η αριστερή κοιλία εξωθεί αίμα στο εσωτερικό της αορτής, δημιουργεί ένα κύμα πίεσης το οποίο ταξιδεύει στην αορτή για να φθάσει σε σημεία αντανάκλασης και επιστρέφει. Η πίεση που μετράται αποτελεί μια σύνθεση του κύματος προς τα εμπρός και του κύματος προς τα πίσω και η ύπαρξη διαφοράς στον σχετικό συγχρονισμό των δύο κυμάτων ανάμεσα στην αορτή και στη βραχιόνιο αρτηρία σημαίνει ότι η αρτηριακή πίεση είναι διαφορετική.

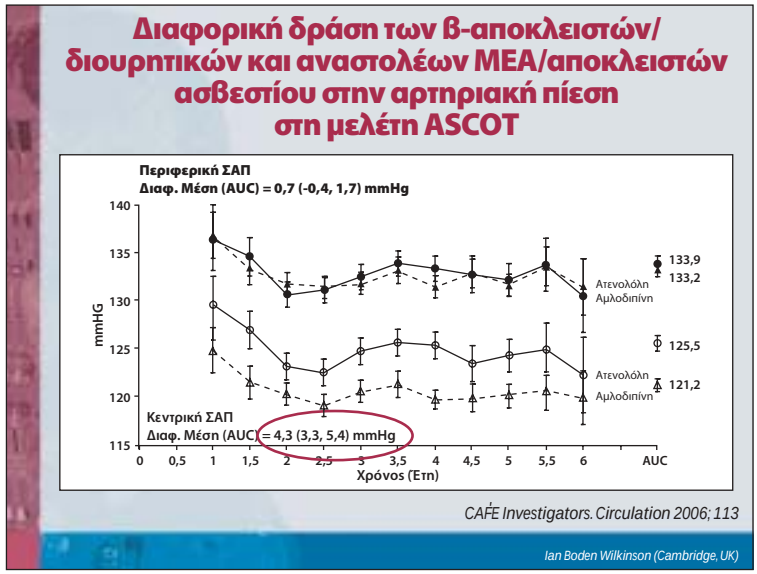
Η κεντρική (αορτική) πίεση αξιολογήθηκε σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη CAFE. Η περιφερική συ-

Η ατενολόλη, ένας ευρέως συνταγογραφούμενος παραδοσιακός β-αποκλειστής, δεν μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια όταν χορηγείται σε άτομα με υπέρταση, παρότι μειώνει την αρτηριακή τους πίεση

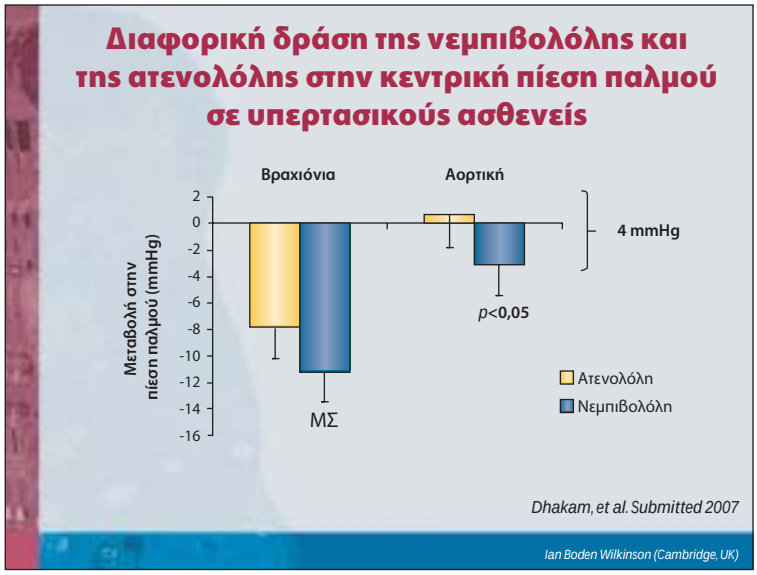
στολική αρτηριακή πίεση στους ασθενείς που έλαβαν ατενολόλη και αμλοδιπίνη ήταν όμοιες. Ωστόσο, η κεντρική αρτηριακή πίεση παρέμεινε 4 mmHg υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν ατενολόλη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν αμλοδιπίνη (σχήμα 1). Αυτή είναι μια μεγάλη διαφορά από πλευράς επιδημιολογίας και έκβασης και θα μπορούσε να ευθύνεται για τη διαφορά ανάμεσα στα δύο σκέλη του κύριου τμήματος της μελέτης ASCOT. Οι δράσεις της ατενολόλης και της νεμπιβολόλης στην κεντρική και περιφερική αρτηριακή πίεση συγκρίθηκαν πρόσφατα σε μια μικρή ομάδα ασθενών. Βρέθηκε ότι η δράση των δύο φαρμάκων στην πίεση στη βραχιόνιο αρτηρία ήταν παρόμοια, αλλά ότι η μείωση στην αορτική πίεση ήταν μεγαλύτερη με τη νεμπιβολόλη. Η διαφορά ανερχόταν σε 4 mmHg, δηλαδή ακριβώς η διαφορά που βρέθηκε στη μελέτη ASCOT (σχήμα 2). Η δράση των β-αποκλειστών στην αρτηριακή δυσκαμψία, έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα έκβασης, μπορεί να αξιολογηθεί μέσω μέτρησης της ταχύτητας του αορτικού κύματος σφυγμού.

Η νεμπιβολόλη αυξάνει το κλάσμα εξώθησης και την καρδιακή παροχή και μειώνει την περιφερική αγγειακή αντίσταση, ενώ η ατενολόλη έχει αντίθετα αποτελέσματα

Η δράση μείωσης στην αορτική πίεση ήταν μεγαλύτερη με τη νεμπιβολόλη απ' ό,τι με την ατενολόλη



Σχήμα 1. Στη μελέτη ASCOT η περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση ήταν όμοια στους ασθενείς που λάμβαναν ατενολόλη και σε εκείνους που λάμβαναν αμλοδιπίνη. Ωστόσο, βρέθηκε ότι υπήρχε διαφορά περίπου 4 mmHg στην κεντρική αρτηριακή πίεση μεταξύ των δύο ομάδων, με ευνοημένα τα άτομα που λάμβαναν αμλοδιπίνη.



Σχήμα 2. Αυτή η μικρή μελέτη επαλήθευσε ότι η ατενολόλη δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στην πίεση παλμού στην αορτή, ενώ η νεμπιβολόλη προκάλεσε μείωση κατά περίπου 3,5 mmHg, με τη συνολική διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων να ανέρχεται σε περίπου 4 mmHg, δηλαδή, ακριβώς η διαφορά μεταξύ ατενολόλης και αμλοδιπίνης στη μελέτη CAFE.

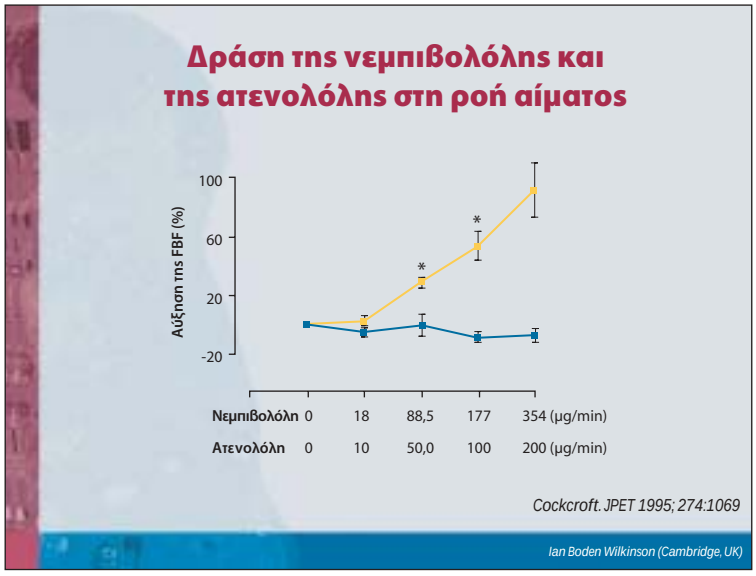
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με αντιυπερτασικά, μόνο εκείνοι στους οποίους τα φάρμακα μειώνουν την αρτηριακή δυσκαμψία έχουν όφελος. Εάν μειώνεται η αρτηριακή πίεση αλλά όχι η δυσκαμψία, οι ασθενείς δεν οφελούνται. **Συγκριτικά με τη δράση της νεμπιβολόλης και της ατενολόλης στην ταχύτητα του κύματος σφυγμού, μια έγχυση ατενολόλης δεν μετέβαλε την ταχύτητα του κύματος σφυγμού, ενώ μια έγχυση του αγγειοδιασταλτικού β-αποκλειστή νεμπιβολόλη, προκάλεσε μια δοσοεξαρτώμενη μείωση της δυσκαμψίας.** Η μείωση της αρτηριακής δυσκαμψίας που προκαλείται από τη νεμπιβολόλη πραγματοποιείται μέσω της ικανότητας αυτού του φαρμάκου να αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), καθώς μια συνδυαστική έγχυση μεθυλο-αργινίνης (ένας αναστολέας της συνθετάσης του NO) εμπόδισε τη δράση της νεμπιβολόλης στην αρτηριακή δυσκαμψία. Ο ίδιος προκαλούμενος από το NO μηχανισμός είναι υπεύθυνος για την αυξημένη αιματική ροή στο αντιβράχιο που παρουσιάζεται μετά την έγχυση νεμπιβολόλης, αλλά δεν παρατηρείται με τη χορήγηση ατενολόλης (σχήμα 3).

Η μείωση της αρτηριακής δυσκαμψίας που προκαλείται από τη νεμπιβολόλη πραγματοποιείται μέσω της ικανότητάς της να αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO)

Η νεμπιβολόλη, αλλά όχι η ατενολόλη, αυξάνει τη ροή αίματος στο αντιβράχιο (FBF)

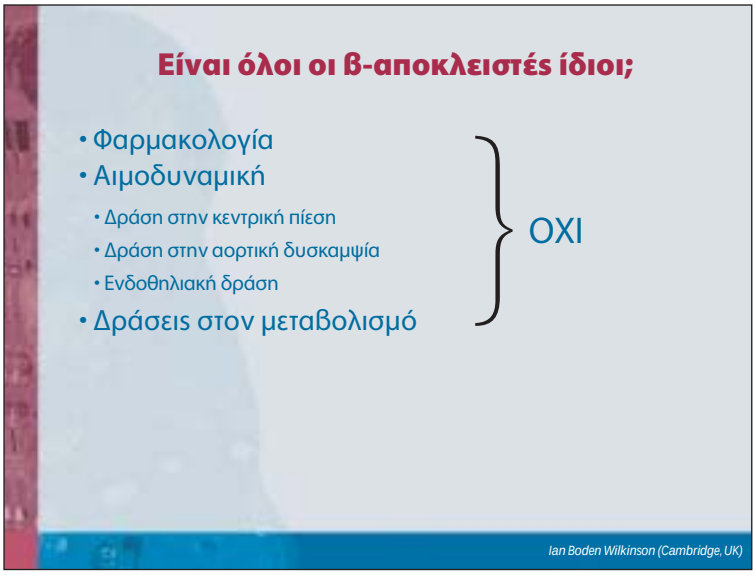
Οι δύο β-αποκλειστές έχουν επίσης διαφορετικές δράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία, έναν άλλο προγνωστικό παράγοντα έκβασης. Η ατενολόλη δεν δρα στη λειτουργία του ενδοθηλίου, ενώ η νεμπιβολόλη βελτιώνει τη δράση του. Αυτό έχει αποδειχθεί όχι μόνο σε υπερτασικά άτομα, αλλά και σε άτομα με στεφανιαία νόσο. Τέλος, οι μεταβολικές δράσεις των διαφόρων β-αποκλειστών ποικίλλουν. Αυτό είναι ένα σημαντικό σημείο, καθώς έχει υποστηριχθεί ότι, πέρα από την περιορισμένη δράση μείωσης της κεντρικής αρτηριακής πίεσης, ο λόγος που η ατενολόλη δεν μειώνει τα επεισόδια στους υπερτασικούς ασθενείς είναι ότι έχει επιζήμια δράση στον μεταβολισμό, καθώς έχει την τάση να προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ανάπτυξη διαβήτη, και να επιδεινώνει το λιπιδαιμικό προφίλ. Η νεμπιβολόλη έχει αντίθετα αποτελέσματα, τείνει να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ. Οι Celik και συνεργάτες πρόσφατα μελέτησαν τη δράση της μετοπρολόλης (ενός άλλου μη αγγειοδιασταλτικού β-αποκλειστή) και της νεμπιβολόλης στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε υπερτασικά άτομα: η μετοπρολόλη είχε την τάση να την επιδεινώνει ελαφρώς, ενώ η νεμπιβολόλη είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. **Επιπλέον, στον πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια στη μελέτη SENIORS βρέθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν νεμπιβολόλη δεν διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν διαβήτη απ' ό,τι εκείνοι οι οποίοι έλαβαν placebo, υποδηλώνοντας ότι η νεμπιβολόλη δεν επιδεινώνει το μεταβολικό προφίλ του ασθενούς.**

Συνοπτικά, οι β-αποκλειστές δεν είναι όλοι ίδιοι. Έχουν διαφορετικές φαρμακολογικές, αιμοδυναμικές και μεταβολικές δράσεις. Οι αγγειοδιασταλτικοί β-αποκλειστές ειδικότερα, και μάλιστα εκείνοι που δρουν μέσω της οδού L-αργινίνης/NO, όπως η νεβιβολόλη, έχουν αρκετά διαφορετικές και δυνητικά ευεργετικές δράσεις (σχήμα 4). Οι β-αποκλειστές παραμένουν πολύ αποτελεσματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες και τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας δεν θα πρέπει να κρίνονται όλα με τα ίδια μέτρα και σταθμά. Εξάλλου, έχει υποστηριχθεί ότι οι β-αποκλειστές είναι η πιο αποτελεσματική αντιυπερτασική θεραπεία για νεαρά άτομα, αλλά σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένας αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, όχι η ατενολόλη.



Σχήμα 3. Η νεμπιβολόλη, αλλά όχι η ατενολόλη, αυξάνει τη ροή αίματος στο αντιβράχιο (FBF).

Η ατενολόλη δεν δρα στη λειτουργία του ενδοθηλίου, ενώ η νεμπιβολόλη βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία



Σχήμα 4. Οι β-αποκλειστές δεν αποτελούν μια ομοιόμορφη κατηγορία φαρμάκων. Έχουν διαφορετικές φαρμακολογικές, αιμοδυναμικές και μεταβολικές δράσεις.

Οι β-αποκλειστές δεν είναι όλοι ίδιοι. Έχουν διαφορετικές φαρμακολογικές, αιμοδυναμικές και μεταβολικές δράσεις

Helmut Drexler

Τμήμα Καρδιολογίας και Αγγειολογίας, Ιατρική Σχολή Ανόβερου, Ανόβερο, Γερμανία

Ο ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου στην καρδιαγγειακή νόσο

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) διαδραματίζει έναν θεμελιώδη ρόλο στην παθοφυσιολογία του καρδιαγγειακού. Αυτή η πολύ απλή ένωση παράγεται στο ενδοθήλιο από ένα αμινοξύ, την L-αργινίνη, σε μια αντίδραση με καταλύτη τη συνθετάση του NO. Το ενδοθήλιο, όπου παράγεται το NO, καλύπτει μια τεράστια περιοχή, καθώς αποτελεί το εσωτερικό τοίχωμα όλων των αιμοφόρων αγγείων. Το NO που παράγεται ενεργοποιεί τη γουανυλική κυκλάση στα υποκείμενα λεία κύτταρα του αγγειακού δένδρου, οδηγώντας στη μετατροπή της τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP) σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP), η οποία προκαλεί τη χάλαση των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων τόσο των μεγάλων αρτηριών όσο και του συνόλου των μικρών αγγείων.

Μια πολύ απλή αλλά πολύ σημαντική πλευρά του ρόλου του NO στην καρδιαγγειακή νόσο έχει αποδειχθεί πειραματικά. Εάν το ένζυμο που παράγει NO στο ενδοθήλιο διαγραφεί από πειραματόζωα, αυτά τα γενετικά τροποποιημένα (knock-out) πειραματόζωα αναπτύσσουν υπέρταση. Κατά συνέπεια, εάν η συνθετάση του NO δεν είναι παρούσα, δεν υπάρχει μηχανισμός αντιστάθμισης ο οποίος να προλαμβάνει την ανάπτυξη υπέρτασης. Το ίδιο ισχύει για τους ανθρώπους: αν η παραγωγή NO ανασταλεί στο αγγειακό σύστημα, δηλαδή, στο ενδοθήλιο, οι άνθρωποι γίνονται υπερτασικοί. Όσον αφορά καταστάσεις νόσου, έχει επίσης αποδειχθεί πειραματικά ότι το NO είναι πολύ σημαντικό στην πρόληψη της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης. Σε ένα πειραματικό μοντέλο αθηροσκλήρωσης, ποντίκια από τα οποία έλειπε η συνθετάση του NO ανέπτυξαν σημαντικά επιταχυμένη αθηροσκλήρωση, καθιστώντας αρκετά σαφές ότι η ύπαρξη καλής βιοδιαθεσιμότητας του NO προλαμβάνει, ή τουλάχιστον αμβλύνει, την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Το ίδιο ισχύει για τους ανθρώπους, παρόλο που είναι πολύ δυσκολότερο να αποδειχθεί.

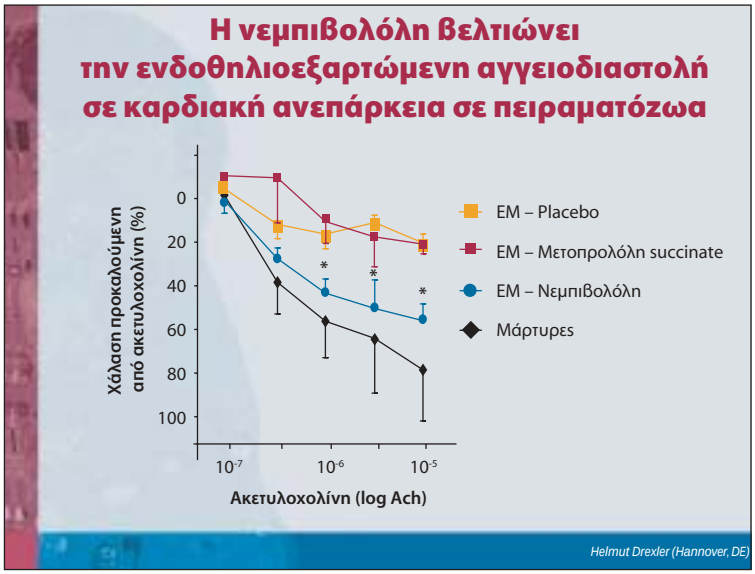
Ένας τρόπος διερεύνησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας στους ανθρώπους είναι η μέτρηση της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής στο αντιβράχιο φυσιολογικών ατόμων και ασθενών με διαφορετικές παθήσεις και η αξιολόγηση των δράσεων διαφορετικών σκευασμάτων στην αγγειοδιαστολή. Χρησιμοποιώντας αυτή τη στρατηγική αποδείχθηκε ότι η εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή έχει ισχυρή εξάρτηση από το NO, δεδομένου ότι μια έγχυση N^G-μονομεθυλο-L-αργινίνης (L-NMMA), η οποία αναστέλλει την παραγωγή NO, μειώνει σημαντικά την αγγειοδιαστολή σε φυσιολογικά άτομα. Αυτό ισχύει και για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, παρόλο που οι ασθενείς αυτοί έχουν και μειωμένη εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή σε αρχικές συνθήκες, πριν την έγχυση L-NMMA. Κατά συνέπεια, δεδομένου ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν ήδη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO, η έκταση της μείωσης στην προκαλούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή εξαιτίας της έγχυσης L-NMMA, είναι μικρότερη.

Η απόδειξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι σημαντική, καθώς έχει αποδειχθεί ότι οποιοδήποτε τμήμα του αγγειακού συστήματος λάβουμε υπ' όψιν, π.χ. τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία, μια στεφανιαία αρτηρία ή τη βραχιόνια αρτηρία, οι ασθενείς που πάσχουν από σημαντική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζουν πτωχή πρόγνωση και αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων. Είναι συνεπώς σαφές ότι το NO είναι ένα μόριο που παίζει κεντρικό ρόλο στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση. Ωστόσο, το NO δεν ελέγχει μόνο την ενδοθηλιοεξαρτώμενη χάλαση, αλλά έχει και αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και αντιπηκτικές ιδιότητες, και δρα σε βάθος στην αναδιαμόρφωση των αγγείων και του μυοκαρδίου (σχήμα 1).

Η νεμπιβολόλη όχι μόνον αυξάνει σημαντικά τον αριθμό των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, αλλά μπορεί να αυξήσει σημαντικά και την παραγωγή ενδοθηλιακού NO των κυττάρων αυτών

την ενδοθηλιακή παραγωγή NO από αυτά τα κύτταρα. Δεδομένου ότι η νεμπιβολόλη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη χάλαση, η αποτελεσματική ενδοθηλιακή ανάπλαση καθιστά δυνατή την πλήρη αξιοποίηση της δυνητικής αξίας αυτού του φαρμάκου (σχήμα 2).

Συνοψίζοντας, το NO διαδραματίζει διάφορους ρόλους σε συστήματα ομοιόστασης και η έκπτωση της βιοδιαθεσιμότητάς του κατέχει κεντρική θέση στην παθοφυσιολογία του καρδιαγγειακού. Είναι σαφές ότι το NO έχει ουσιαστική σημασία για την αγγειακή ανάπλαση. Η νεμπιβολόλη έχει αποδειχθεί, τουλάχιστον πειραματικά, ότι ενισχύει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO στα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα. Η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του NO είναι καίριας σημασίας για την πρόληψη της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, η οποία πιθανότατα εξηγεί γιατί η δράση της νεμπιβολόλης είναι ανώτερη στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με άλλους β-αποκλειστές που δεν ενισχύουν την απελευθέρωση NO, όπως η ατενολόλη και η μετοπρολόλη.



Σχήμα 2. Η νεμπιβολόλη, η οποία αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή. Η μετοπρολόλη, ένας β-αποκλειστής χωρίς ιδιότητες απελευθέρωσης NO, δεν έχει καμία επίδραση στην αγγειοδιαστολή.

Andrew J.S. Coats

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Σίδνεϊ, Σίδνεϊ, Αυστραλία

Κλινικές εκβάσεις και σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας στρατηγικών για την αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Προκειμένου να ενταχθούν νέες θεραπείες για την καρδιακή ανεπάρκεια στην κλινική πρακτική, θα πρέπει να αποδειχθεί ότι προσφέρουν πρόσθετα οφέλη στο υπάρχον υπόβαθρο αποτελεσματικών θεραπειών – όλο και περισσότερο όμως, σήμερα, είναι απαραίτητο να αποδειχθεί ότι το πλεονέκτημα αυτό επιτυγχάνεται με επαρκή αποτελεσματικότητα σε σχέση με το κόστος. Επιπλέον, οι θεραπείες διαφέρουν όσον αφορά τις δράσεις τους. Παραδείγματος χάριν, η ραμιπρίλη έχει αποδειχθεί στη μελέτη HOPE ότι είναι επωφελής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ωστόσο, έχει σχετικά χαμηλό απόλυτο όφελος όσον αφορά τον αριθμό σε ζωές που σώζονται ανά ασθενή υπό θεραπεία (<1 ζωή σώζεται θεραπεύοντας 1.000 ασθενείς για 1 έτος). Αντίθετα, τόσο η σπιρονολακτόνη όσο και οι β-αποκλειστές έχουν μια πολύ σημαντική επίπτωση στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς απαιτείται μόνο ένας σχετικά μικρός αριθμός ατόμων που πρέπει να λάβουν θεραπεία ώστε να υπάρξει υλικό όφελος (π.χ., σώζονται 42 ζωές θεραπεύοντας 1.000 ασθενείς για 1 έτος με τη νεμπιβολόλη). Υπάρχει μια σχέση μεταξύ του αριθμού ασθενών που απαιτείται να θεραπευθούν και του κόστους εφαρμογής μιας θεραπείας στο σύνολο των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν.

Η μελέτη SENIORS ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη ενός αγγειοδιασταλτικού β-αποκλειστή, της νεμπιβολόλης, σε ηλικιωμένο πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια. Όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας 70 ετών και άνω κατά την έναρξη της μελέτης και είχαν κλινική διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας και είτε τεκμηριωμένο χαμηλό κλάσμα εξώθησης το προηγούμενο εξάμηνο είτε μια εισαγωγή στο νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια τους προηγούμενους 12 μήνες. Αυτή ήταν η πρώτη από τις μελέτες για τους β-αποκλειστές η οποία περιλάμβανε ασθενείς με σχετική διατήρηση του κλάσματος εξώθησης. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν λίγοι περισσότεροι από 2.100 ασθενείς.

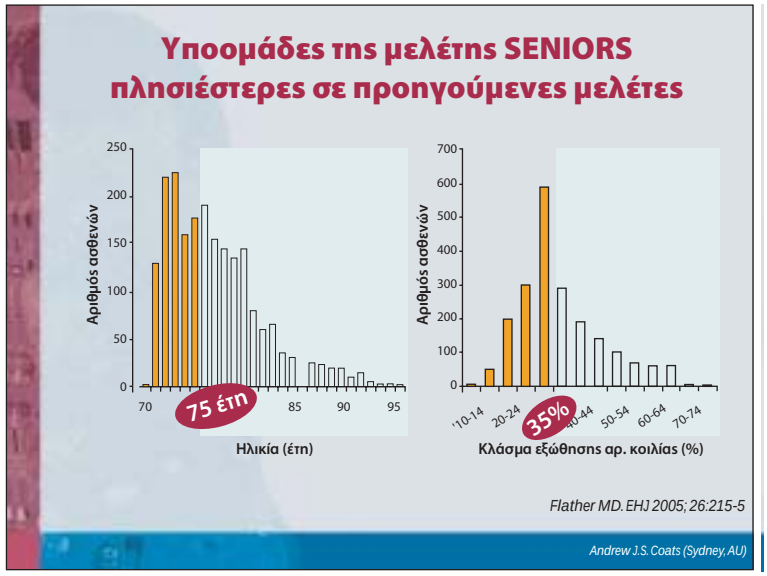
Σημειώθηκε συνολική μείωση κινδύνου 14% για το κύριο καταληκτικό σημείο, το οποίο ήταν ένα συνδυασμένο καταληκτικό σημείο θνητότητας κάθε αιτιολογίας ή εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω καρδιαγγειακού συμβάματος. Αναλύσεις προκαθορισμένων υποομάδων υποστήριξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του επιπέδου του κλάσματος εξώθησης, του φύλου, της ηλικίας και της συνολικής δράσης. Η μείωση του κινδύνου του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου ήταν μικρότερη σε σύγκριση με εκείνη που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες θεραπείας με β-αποκλειστές στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως οι MERIT, CIBIS II και COPERNICUS - παρότι μια απλή σύγκριση ενός προς έναν των αποτελεσμάτων είναι άκυρη, δεδομένου ότι οι πληθυσμοί που ερευνήθηκαν ήταν διαφορετικοί. Προκειμένου να γίνει μια πιο σημαντική σύγκριση μεταξύ των μελετών, επιλέχθηκε μια υποομάδα των ασθενών της μελέτης SENIORS, η οποίοι να μοιάζουν περισσότερο με εκείνους των προηγούμενων μελετών των β-αποκλειστών: η ομάδα αυτή σχηματίστηκε από ασθενείς ηλικίας μεταξύ 70 και 75 ετών (μέση ηλικία περίπου 72,5 ετών) των οποίων το κλάσμα εξώθησης ήταν κάτω του 35% (σχήμα 1).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν μόνο αυτό το υποσύνολο ασθενών, η μείωση του κινδύνου θνητότητας ήταν 38%, ποσοστό το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό και απόλυτα

Η μελέτη SENIORS ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη ενός αγγειοδιασταλτικού β-αποκλειστή, της νεμπιβολόλης, σε ηλικιωμένο πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια

συγκρίσιμο με τις μειώσεις κινδύνου στις μελέτες CIBIS II, MERIT-HF και COPERNICUS (σχήμα 2).

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη SENIORS ήταν απόλυτα αντιπροσωπευτικοί του γενικού πληθυσμού των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς ήταν ηλικιωμένοι, σημαντικό ποσοστό τους διατηρούσε το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, σημαντικό ποσοστό ήταν γυναίκες και πολλοί είχαν συνοδά νοσήματα. Ένα από τις σημαντικότερα συνοδά νοσήματα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι η σημαντική εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το σχετικό ποσοστό εξασθένησης της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας (σχήμα 3).



Σχήμα 1. Προκειμένου να γίνουν σημαντικές απευθείας συγκρίσεις των αποτελεσμάτων των μελετών στους β-αποκλειστές στην αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, επιλέχθηκε μια υποομάδα των ασθενών της μελέτης SENIORS, οι οποίοι να μοιάζουν περισσότερο με εκείνους των προηγούμενων μελετών των β-αποκλειστών. Η ομάδα αυτή σχηματίστηκε από ασθενείς ηλικίας <75,2 ετών με κλάσμα εξώθησης <35%.

Όταν αναλύθηκαν τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της νεμπιβολόλης στη μελέτη SENIORS, σταδιοποιώντας τους ασθενείς κατά διαφορετικά επίπεδα εξασθένησης της νεφρικής λειτουργίας, βρέθηκε ότι η ευεργετική δράση της νεμπιβολόλης αυξανόταν με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή η διαφορά μεταξύ των καμπυλών του placebo και της νεμπιβολόλης αυξανόταν. Η μείωση του σχετικού κινδύνου για το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο ήταν περίπου 35% στην ομάδα των ασθενών με τη σοβαρότερη εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας (σχήμα 4). Συνεπώς, οι ιατροί δεν θα πρέπει να αποφεύγουν τη θεραπεία με νεμπιβολόλη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία, καθώς είναι οι ασθενείς που έχουν να κερδίσουν το μεγαλύτερο όφελος.

Μια άλλη ανάλυση υποομάδας των δεδομένων της μελέτης SENIORS εξέτασε τη δράση της νεμπιβολόλης στην απώλεια βάρους και στην καρδιακή καχεξία, μια καταστροφική επιπλοκή της καρδιακής ανεπάρκειας που συνδέεται με εξαιρετικά υψηλό ποσοστό θανάτων. Βρέθηκε ότι η νεμπιβολόλη οδήγησε σε ιδιαίτερα σημαντική μείωση του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου του θανάτου ή απώλειας βάρους >5%, με φαινομενικά ανεξάρτητη επίπτωση στην απώλεια βάρους,

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη SENIORS ήταν απόλυτα αντιπροσωπευτικοί του γενικού πληθυσμού των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς ήταν ηλικιωμένοι, σημαντικό ποσοστό τους διατηρούσε το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, σημαντικό ποσοστό ήταν γυναίκες και πολλοί είχαν συνοδά νοσήματα

Σύγκριση της SENIORS με προηγούμενες μελέτες των β-αποκλειστών

Αποτελέσματα για τη θνητότητα από κάθε αίτιο

Μελέτη	Λόγος κινδύνου	ΔΕ 95%	Σχετικός κίνδυνος
SENIORS Ηλικία <75,2, Κ. ε. αρ. κοιλίας ≤35%	0,62	0,43-0,89	-38%
CIBIS II[1]	0,66	0,54-0,81	-34%
MERIT-HF[2]	0,66	0,53-0,81	-34%
COPERNICUS[3]	0,65	0,52-0,81	-35%

1. CIBIS II Investigators. Lancet 1999; 353:9-13. 2. MERIT-HF Study group, Lancet 1999; 353:2001-7. 3. Packer M, et al. N Eng J Med 2001; 344(22): 1651-8.

Andrew J.S. Coats (Sydney, AU)

Σχήμα 2. Όταν η μείωση του κινδύνου θνητότητας από κάθε αίτιο σε προηγούμενες μελέτες β-αποκλειστών στην καρδιακή ανεπάρκεια συγκρίθηκε με εκείνη μιας υποομάδας ασθενών της μελέτης SENIORS –πλησιέστερης σε ασθενείς άλλων μελετών των β-αποκλειστών- αποδείχθηκε ότι οι μειώσεις του κινδύνου ήταν ιδιαίτερα σημαντικές και σε μεγάλο βαθμό παρόμοιες σε όλες τις μελέτες.

Το σχετικό ποσοστό εξασθένησης της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας

υποδηλώνοντας ότι μέρος του μηχανισμού του οφέλους της νεμπιβολόλης στην επιβίωση προκαλείται από την προστασία από την καρδιακή καχεξία.

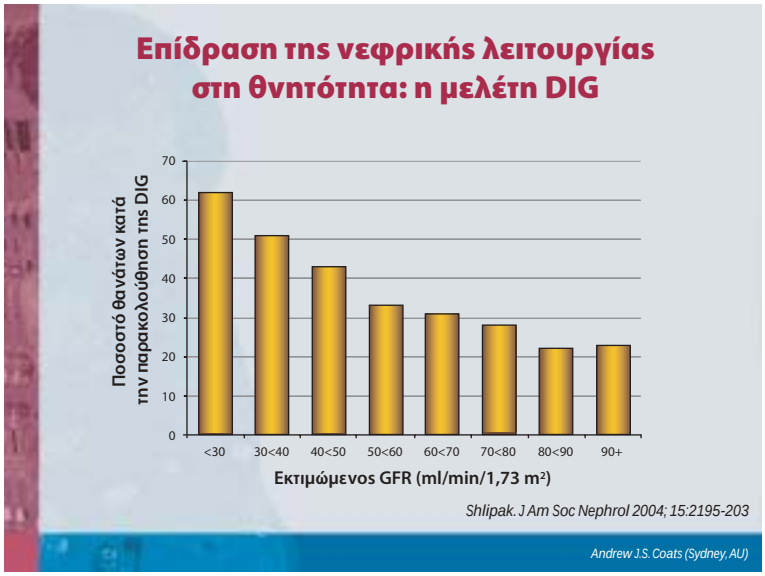
Τέλος, περαιτέρω αναλύσεις έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να εξεταστεί η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της νεμπιβολόλης στη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Χρησιμοποιήθηκε τυποποιημένη μεθοδολογία για να αξιολογηθεί το απαιτούμενο κόστος για την επίτευξη ενός επιπλέον έτους ζωής ή ενός επιπλέον έτους ζωής προσαρμοσμένου ως προς την ποιότητα (QALY). Όσο χαμηλότερο είναι το κόστος ανά QALY που κερδήθηκε, τόσο μεγαλύτερη η αποτελεσματικότητα της ιατρικής παρέμβασης ως προς το κόστος. Σύμφωνα με το κατώτατο όριο του NICE, μια ιατρική παρέμβαση είναι αποτελεσματική ως προς το κόστος, εάν το κόστος ανά QALY που κερδήθηκε είναι μικρότερο ή ίσο με περίπου € 30.000.

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της αποτελεσματικότητας ως προς το κόστος περιλάμβανε ατομική προσομοίωση με βάση ένα πλαίσιο μοντέλου Markov. Η ανάλυση έδειξε ότι υπήρχε ένα αυξητικό κόστος στους ασθενείς που λάμβαναν νεμπιβολόλη της τάξης των £ 1.720. Τα επιπλέον έτη ζωής που επιτεύχθηκαν ήταν 0,83 και η αυξητική QALY ήταν 0,65.

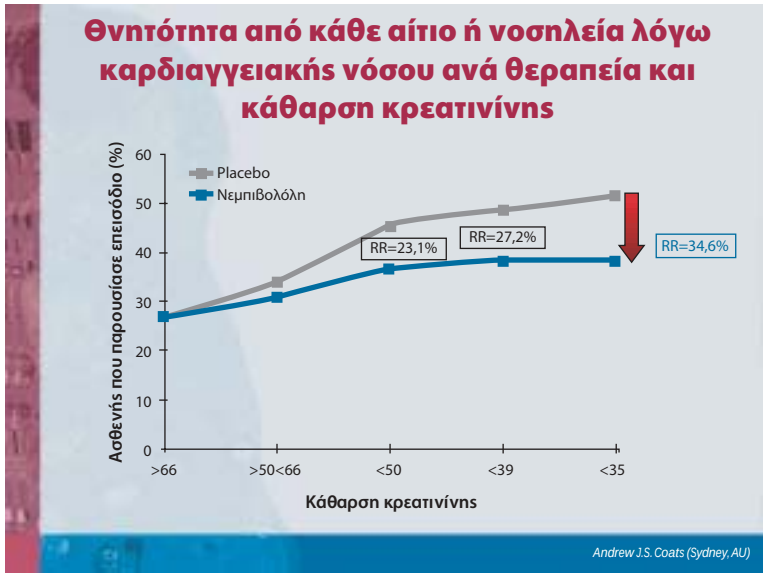
Συνεπώς, ο λόγος της αυξητικής αποτελεσματικότητας ως προς το κόστος ήταν περίπου £ 2.000 (ή περίπου € 3.000) ανά έτος ζωής και περίπου £ 2.700 (ή € 3.900) ανά QALY (σχήμα 5).

Το κατώτατο όριο του NICE όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ως προς το κόστος είναι περίπου € 30.000 και η ζώνη από € 30.000 έως € 45.000 θεωρείται δυνητικά αποτελεσματική ως προς το κόστος.

Η μείωση του σχετικού κινδύνου για το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο ήταν περίπου 35% στην ομάδα των ασθενών με τη σοβαρότερη εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας



Σχήμα 3. Η εξασθενημένη νεφρική λειτουργία αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας.



Σχήμα 4. Η αποτελεσματικότητα της νεμπιβολόλης στη μελέτη SENIORS αναλύθηκε σε ασθενείς που σταδιοποιήθηκαν σύμφωνα με το επίπεδο εξασθένησης της νεφρικής τους λειτουργίας. Η ευεργετική δράση της νεμπιβολόλης αυξανόταν καθώς η νεφρική λειτουργία εμφάνιζε επιδείνωση.

Στα € 3.000 η αποτελεσματικότητα ως προς το κόστος της νεμπιβολόλης φαίνεται να εμφανίζει εξαιρετικό πλεονέκτημα σε σύγκριση με εκείνη άλλων καθιερωμένων θεραπειών: για την κλοπιδογρέλη στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η εκτίμηση ανέρχεται σε € 12.000 ανά QALY, για την aplerenone μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ανέρχεται στα € 10.000-20.000, και για θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού στα € 10.000-40.000 (σχήμα 6).

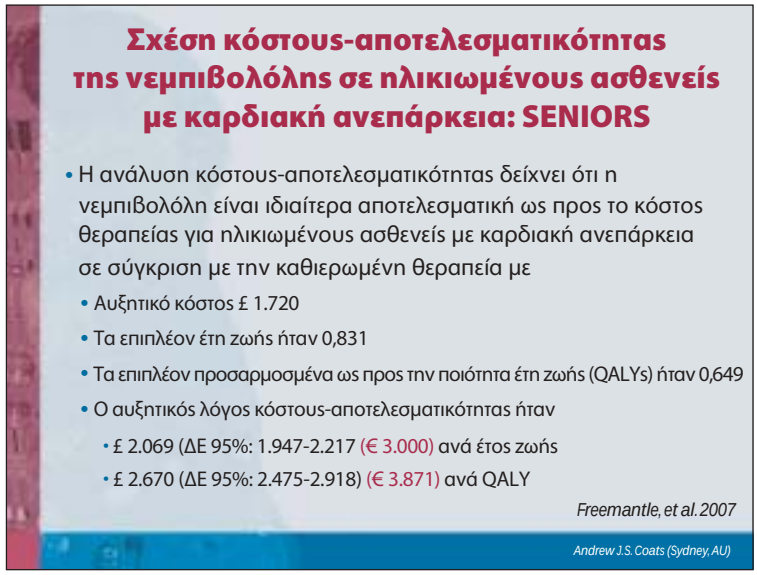
Συμπερασματικά, μπορεί να υποστηριχθεί ότι **η νεμπιβολόλη προσφέρει ένα κλινικά και στατιστικά σημαντικό όφελος όσον αφορά τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο και τη νοση-**

Στα € 3.000 η αποτελεσματικότητα ως προς το κόστος της νεμπιβολόλης φαίνεται να εμφανίζει εξαιρετικό πλεονέκτημα σε σύγκριση με εκείνη άλλων καθιερωμένων θεραπειών

λεία λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων σε μια μεγάλη ομάδα ηλικιωμένων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αντιπροσωπευτικών του γενικού πληθυσμού των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στην κοινότητα. Το όφελος της νεμπιβολόλης σε αυτό το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο είναι σταθερό για διάφορες υποομάδες (άνδρες/γυναίκες, με διατήρηση/μείωση του κλάσματος εξώθησης, πολύ ηλικιωμένοι/ηλικιωμένοι).

Επιπλέον, η νεμπιβολόλη αποτελεί μια εξαιρετικά αποτελεσματική ως προς το κόστος θεραπευτική επιλογή για την καρδιακή ανεπάρκεια στον γενικό ηλικιωμένο πληθυσμό χωρίς να λαμβάνουμε καν υπ' όψιν ότι χάρη στην αποτελεσματικότητά της στο σύνολο του γενικού πληθυσμού με καρδιακή ανεπάρκεια, η πρόσληψή της είναι δυνητικά ευρύτερη και η εξοικονόμηση πόρων θα είναι μεγαλύτερη, καθώς μπορεί να μην απαιτούνται εκτενείς έρευνες πριν τη θεραπεία.

Σχήμα 5. Η νεμπιβολόλη είναι μια ιδιαίτερα αποτελεσματική ως προς το κόστος θεραπεία για ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.



Σχήμα 6. Η αποτελεσματικότητα ως προς το κόστος της νεμπιβολόλης φαίνεται εξαιρετικά ευνοημένη σε σύγκριση με εκείνη άλλων καθιερωμένων θεραπειών.

MENARINI HELLAS A.E.

ΑΝ. ΔΑΜΒΕΡΓΗ 7, 10445 ΑΘΗΝΑ, ΤΗΛ.: 210/8316.111-13, FAX: 210/8317.343, E-MAIL: menarini@otenet.gr