

Νέες Φαρμακευτικές Ουσίες με Αντιυπερτασική Δράση. Πού βρισκόμαστε;

ΗΛΙΑΣ ΣΑΝΙΔΑΣ

Επεμβατικός Καρδιολόγος, Καρδιολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς τροποποιήσιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Εκτιμάται ότι το 2015 σε παγκόσμιο επίπεδο 1,13 δισεκατομμύρια ενήλικες είχαν υπέρταση, ενώ πάνω από το 19% όλων των θανάτων συνδέθηκαν με τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) >115 mmHg. Επίσης, η επίπτωσή της αναμένεται να αυξηθεί στο μέλλον λόγω της αύξησης του γενικού πληθυσμού και του προσδόκιμου επιβίωσης, της καθιστικής ζωής και του ανθυγιεινού τρόπου διατροφής.¹

Ιδιαίτερα ανησυχητικό, ωστόσο, είναι το γεγονός ότι μόνο το ένα πέμπτο των υπερτασικών ασθενών καταφέρνει να ελέγξει την ΑΠ του, ενώ όλο και μεγαλύτερο είναι το ποσοστό εκείνων με αρρυθμιστη ή ανθεκτική ΑΥ. Επομένως, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων για την μείωση της ΑΠ και τη ρύθμιση της ΑΥ. Επίσης, παρά τον μεγάλο αριθμό κλινικών εργασιών που διεξήχθησαν τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες στον τομέα της ΑΥ, είναι λυπηρό ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται εντυπωσιακή έλλειψη καινοτόμων μελετών.¹ Το παρόν άρθρο έχει ως στόχο να παρουσιάσει νέα φάρμακα που έχει φανεί ότι έχουν αντιυπερτασική δράση. Ειδικότερα, θα γίνει μια αναφορά σε γνωστά φαρμακευτικά σκευάσματα, που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση άλλων κλινικών καταστάσεων πέραν της ΑΥ και έχει αποδειχτεί ότι έχουν ευεργετική επίδραση στη μείωση της ΑΠ, αλλά και σε σκευάσματα που βρίσκονται ακόμη σε κλινικό ή προκλινικό στάδιο.

Σακουμπιπρίλη/Βαλσαρτάνη (LCZ696). Έχει λάβει έγκριση και χρησιμοποιείται ήδη από το 2014 για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, κυρίως με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.² Δρα μπλοκάροντας ταυτόχρονα τον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II μέσω της

Λέξεις ευρετηρίου

Υπέρταση, αρτηριακή πίεση, νέα φάρμακα

Επικοινωνία

Ηλίας Σανίδας MD, PhD, MSc
Επεμβατικός Καρδιολόγος
Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Λαϊκό
Αγίου Θωμά 17, ΤΚ 11527
Email: easanidas@yahoo.gr

βαλσαρτάνης (valsartan) και τη νεπριλουσίνη μέσω του LBQ657, ενός ενεργού μεταβολίτη του προφαρμάκου σακουμπιπρίλη (sacubitril). Η νεπριλουσίνη αποτελεί ουδέτερη ενδοπεπτιδάση που αποδομεί το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP), το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β (BNP) και το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C (CNP). Η σακουμπιπρίλη αναστέλλοντας τη δράση της νεπριλουσίνης αυξάνει τα επίπεδα αυτών των πεπτιδίων, τα οποία εν συνεχεία μέσω της ενεργοποίησης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) προκαλούν νατριούρηση, αγγειοδιαστολή και μείωση της ΑΠ.³

Στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι η σακουμπιπρίλη/βαλσαρτάνη υπερέχει των αντιυπερτασικών σκευασμάτων που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στη μείωση της ΑΠ. Η μελέτη PARADIGM-HF έδειξε ότι μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης η σακουμπιπρίλη/βαλσαρτάνη προκάλεσε μια στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της συστολικής ΑΠ κατά $3,2 \pm 0,4$ mmHg σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν λάβει την εναλλαπρήλη.⁴ Ομοίως, στη μελέτη PARAGON-HF φάνηκε ότι ο ανωτέρω σταθερός συνδυασμός μπορούσε να μειώσει τη συστολική ΑΠ κατά 4,5 mmHg περισσότερο συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη σε έναν πληθυσμό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.⁵ Ως κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται η υπόταση, η υπερκαλιαιμία, η αύξηση της κρεατινίνης, οι διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας, ο βήχας και το αγγειοοίδημα.⁶ Προς το παρόν, η σακουμπιπρίλη/βαλσαρτάνη έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της ΑΥ στην Κίνα και την Ιαπωνία, ενώ στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συμπεριλαμβάνεται στα φαρμακευτικά σκευάσματα που μπορούν συμβάλουν στη ρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.⁷

SGLT-2 αναστολείς. Οι SGLT-2 αναστολείς

χορηγούνται για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη και της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο αλλά και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και ασκούν τη δράση τους εμποδίζοντας την επαναρρόφηση της γλυκόζης στα νεφρικά σωληνάκια.^{2,8,9} Πέραν όμως της υπογλυκαιμικής τους δράσης, έχει φανεί ότι μπορούν να προκαλέσουν μια μέτρια μείωση της συστολικής ΑΠ κατά 3,5 mmHg και της διαστολικής ΑΠ κατά 1,7 mmHg. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός μέσω του οποίου ασκούν την αντιυπερτασική τους δράση δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Πιθανολογείται ότι επιτυγχάνουν τη μείωση της ΑΠ μέσω της διούρησης, της νατριούρησης, της απώλειας βάρους, της μείωσης της αρτηριακής σκληρίας και της αναστολής της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που προκαλούν.¹⁰ Οι πρόσφατες κατευθυντήριες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συστήνουν τη χορήγηση των SGLT2 αναστολέων σε υπερτασικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II για την μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ.⁷

GLP-1 ανάλογα. Τα GLP-1 ανάλογα, ή εναλλακτικά ανάλογα ινκρετινών, είναι ενέσιμα σκευάσματα που χορηγούνται μία φορά το 24ωρο ή μία φορά τη βδομάδα για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη. Έχουν πολύ υψηλή μοριακή ομοιότητα με την ενδογενή ορμόνη GLP-1 του οργανισμού και επάγουν την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Τα GLP-1 ανάλογα, όμως, φαίνεται ότι προκαλούν και μείωση της συστολικής ΑΠ κατά περίπου 3,5 mmHg και της διαστολικής ΑΠ κατά περίπου 0,5 mmHg, που εμφανίζεται νωρίς (2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας) και είναι ανεξάρτητη από το βαθμό ελάττωσης των επιπέδων της γλυκόζης. Οι κύριοι μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκούν την αντιυπερτασική τους δράση είναι η αγγειοδιαστολή που επάγεται από την ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώ-

του, καθώς και η νατριούρηση και η διούρηση μέσω της δράσης τους στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.¹¹ Η χρήση των GLP1 αναλόγων προτείνεται από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας σε διαβητικούς ασθενείς με ΑΥ.⁷

Ανταγωνιστές των DPP-4. Οι DPP-4 ανταγωνιστές είναι ευρέως γνωστοί και ως γλιπτίνες και αποτελούν άλλη μια κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων με ηπιότερη αντιυπερτασική δράση σε σχέση με τις προηγούμενες δύο κατηγορίες. Εκτιμάται ότι μπορούν να μειώσουν τη συστολική ΑΠ έως και 3 mmHg και τη διαστολική ΑΠ έως και 1,5 mmHg. Πιθανολογείται ότι υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκούν την αντιυπερτασική τους δράση είναι η νατριούρηση και η αγγειοδιαστολή λόγω της απελευθέρωσης του μονοξειδίου του αζώτου.¹¹

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης 1. Η ενδοθηλίνη 1 είναι ισχυρό αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο που δρα μέσω της σύνδεσής του στους υποδοχείς ETA και ETB. Η μποσεντάνη αποτελεί έναν μη εκλεκτικό ανταγωνιστή των υποδοχέων της ενδοθηλίνης που συνιστάται ως θεραπεία στην αντιμετώπιση της ήπιας και μέτριου βαθμού πνευμονικής υπέρτασης.¹² Ταυτόχρονα, αποτέλεσε και την πρώτη φαρμακευτική ουσία αυτής της κατηγορίας που μελετήθηκε στην αντιμετώπιση της ήπιας και μέτριας ΑΥ. Σε μια μελέτη περίπου 300 ασθενών με ιδιοπαθή ΑΥ βρέθηκε ότι η μποσεντάνη σε δόση μεγαλύτερη των 500 mg ημερησίως οδήγησε σε μείωση της συστολικής ΑΠ κατά 7,4-10,3 mmHg και της διαστολικής ΑΠ κατά 3,9-5,7 mmHg μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας, αποτελέσματα παρόμοια με τα αντίστοιχα από τη χορήγηση 20 mg εναλαπρίλης ημερησίως. Αναφορικά με την ασφάλεια του σκευάσματος, οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν ήταν κεφαλαλγία, επεισόδια παροδικής ερυθρότητας του δέρματος (flushings), οιδήματα κάτω άκρων και ήπια διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, που

όμως υποχώρησαν μετά τη διακοπή του φαρμάκου.¹³

Η νταρουσεντάνη, ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των ETA υποδοχέων, μελετήθηκε επίσης σε μια ομάδα 849 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση που λάμβαναν ήδη τρία διαφορετικά αντιυπερτασικά σκευάσματα, μεταξύ των οποίων και ένα διουρητικό, σε μέγιστη θεραπευτική δόση και βρέθηκε ότι μπορεί να μειώσει την 24ωρη (ambulatory) συστολική ΑΠ περισσότερο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όχι όμως και τη συστολική ΑΠ ιατρείου. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν ήταν η κατακράτηση υγρών και τα οιδήματα.¹⁴ Πρόσφατα, η μελέτη PRECISION, μια πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη που συμπεριέλαβε 730 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, έδειξε ότι η απροσιπεντάνη, ένας μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, σε δόση 12,5 mg ή 25 mg ημερησίως δύναται να μειώσει τη συστολική ΑΠ έως και 15,3 mmHg μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας, ενώ η αντίστοιχη μείωση με το εικονικό φάρμακο ήταν 11,5 mmHg. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά τη διακοπή της θεραπείας, παρατηρήθηκε μία αύξηση της συστολικής ΑΠ, η οποία ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που είχε λάβει αρχικά το εικονικό φάρμακο έναντι εκείνης που είχε λάβει την απροσιπεντάνη. Ως πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν επτά ασθενείς σε διακοπή της θεραπείας αναφέρθηκαν η κατακράτηση υγρών και τα οιδήματα.¹⁵

Φινγκολιμόδη. Πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν ότι ανοσολογικοί μηχανισμοί ενδέχεται να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΑΥ, πιθανότατα προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Πιθανολογείται ότι η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και η επακόλουθη αύξηση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II προάγει την αύξηση των επιπέδων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης στην κυκλοφορία, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην έξοδο των T-λεμφοκυττάρων από τους λεμφαδένες και

την αύξηση της ΑΠ με άγνωστους προς το παρόν μηχανισμούς.¹⁶ Στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία δείχνουν ότι τα επίπεδα της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης είναι υψηλότερα σε ασθενείς με συστολική ΑΠ >140 mmHg σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ΑΠ.¹⁷ Η φινγκολιμόδη αποτελεί έναν ανταγωνιστή της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης, που έχει λάβει έγκριση για την πρόληψη των υποτροπών και της εξέλιξης της σκλήρυνσης κατά πλάκας¹⁸ και φαίνεται ότι μπορεί να προκαλέσει λεμφοπενία, μείωση των T-λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία και με αυτόν τον τρόπο να εμποδίσει την αύξηση της ΑΠ.¹⁶

Terapanor. Είναι ευρέως γνωστό ότι η καθημερινή πρόσληψη νατρίου-άλατος με τη διατροφή παρουσιάζει μια γραμμική συσχέτιση με τις τιμές της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ τόσο σε υπερτασικούς όσο και σε νορμοτασικούς πληθυσμούς. Σε πολλές χώρες, η συνήθης ημερήσια πρόσληψη νατρίου είναι 3,5-5,5 g, που ισοδυναμεί με κατανάλωση άλατος 9-12 g/ημέρα. Η μείωση της πρόσληψης άλατος κατά 3 g/ημέρα μειώνει τη μέση συστολική και διαστολική ΑΠ κατά 5 mmHg και 2 mmHg, αντίστοιχα. Το φαινόμενο αυτό είναι πιο έντονο σε υπερτασικούς, Αφροαμερικανούς και ηλικιωμένους, καθώς και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο ή χρόνια νεφρική νόσο.¹⁹ Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης συστήνουν μέγιστη ημερήσια πρόσληψη 5 g άλατος (περίπου 2g νατρίου την ημέρα) για τον γενικό πληθυσμό.⁷

Σημαντική θέση στην ομοιόσταση του νατρίου στον οργανισμό κατέχει ο αντιμεταφορέας νατρίου/πρωτονίων 3 (NHE3), ο οποίος βρίσκεται στο λεπτό έντερο και το κόλον με κύρια λειτουργία την επαναρρόφηση ιόντων νατρίου (Na⁺) και την απέκκριση ιόντων υδρογόνου (H⁺). Το terapanor, το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία του ευερέθιστου εντέρου, είναι ανταγωνιστής του NHE3, που μειώνει τα επίπεδα του νατρίου στον οργανισμό αυξάνοντας την απέκκρισή του μέσω

της πεπτικής οδού. Παράλληλα, το terapanor δύναται να μειώσει τον εξωκυττάριο όγκο, να αναστείλει τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και να αλλάξει τη σύσταση του μικροβιώματος επιτυγχάνοντας τη μείωση της ΑΠ.¹⁹

Φιριμπαστάτη (Firibastat). Η φιριμπαστάτη αποτελεί προφάρμακο που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μειώνει τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στον εγκέφαλο. Ειδικότερα, μπλοκάρει την αμινοπεπτιδάση Α, ένα ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης ΙΙ σε αγγειοτενσίνη ΙΙΙ προκαλώντας μείωση της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ελάττωση των επιπέδων της βαζοπρεσίνης, ενεργοποίηση του ανταντακλαστικού των τασεοϋποδοχέων και, εν συνεχεία, μείωση της ΑΠ.²⁰

Η μελέτη NEW HOPE, μια πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης 2, συμπεριέλαβε περίπου 260 υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς και έδειξε ότι η φιριμπαστάτη μείωσε τη συστολική ΑΠ ιατρείου κατά 9,5 mmHg και τη διαστολική ΑΠ ιατρείου κατά 4,2 mmHg μετά από οχτώ εβδομάδες θεραπείας. Ομοίως, η 24ωρη συστολική και διαστολική ΑΠ μειώθηκαν κατά 2,7 mmHg και 1,4 mmHg, αντίστοιχα. Η μείωση της ΑΠ ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή ή το δείκτη μάζας σώματος. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της φιριμπαστάτης ήταν οι κεφαλαλγίες και οι δερματικές αντιδράσεις. Δεν καταγράφηκε καμία περίπτωση αγγειοιδήματος, ενώ δεν επηρεάστηκε η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου και νατρίου.²¹ Ωστόσο, η μελέτη FRESH, μια κλινική μελέτη φάσης 3, απέτυχε να αποδείξει ότι η φιριμπαστάτη ήταν εξίσου αποτελεσματική και σε ασθενείς με αρρυθμιστη υπέρταση, οι οποίοι λάμβαναν τουλάχιστον δύο αντιυπερτασικά σκευάσματα σε μέγιστη δόση. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 515 ασθενείς στους οποίους προστέθηκε ως τρίτο φάρμακο είτε η φιριμπαστάτη σε δόση 500 mg δύο φορές ημερησίως είτε το εικονικό φάρμακο. Μετά από τρεις μήνες θερα-

πείας φάνηκε ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά στο βαθμό μείωσης της συστολικής ΑΠ ιατρείου μεταξύ των δύο ομάδων (φιριμπαστάτη: $-7,82$ mmHg έναντι εικονικού φαρμάκου: $-7,85$ mmHg, $p=0,98$). Δεν καταγράφηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση της φιριμπαστάτης, με μόνη εξαίρεση τις δερματικές αντιδράσεις.²² Μετά τα απογοητευτικά αποτελέσματα της μελέτης FRESH, η μελέτη REFRESH που σκοπό είχε να εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φιριμπαστάτης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση τερματίστηκε πρόωρα, ενώ παράλληλα ανακοινώθηκε και η μη ενδεχόμενη μελλοντική χρήση του ανωτέρου σκευάσματος στην καρδιαγγειακή ιατρική.²³

Βαξδροστάτη (Baxdrostat). Πρόκειται για έναν εκλεκτικό αναστολέα της συνθετάσης της αλδοστερόνης, ενός ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της αλδοστερόνης στα επινεφρίδια. Μειώνει την ΑΠ προκαλώντας μείωση των επιπέδων της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Λόγω της εκλεκτικής της δράσης δεν επηρεάζει τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα.²⁴

Η κλινική μελέτη φάσης 2 BrigHtn έδειξε ότι η βαξδροστάτη μείωσε σημαντικά τη συστολική ΑΠ μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Σχεδόν το 50% των συμμετεχόντων εμφάνισαν τιμές συστολικής ΑΠ <130 mmHg. Πιο συγκεκριμένα, δόσεις σκευάσματος 2 mg, 1 mg και 0,5 mg πέτυχαν μια μείωση της μέσης συστολικής ΑΠ κατά 20,3 mmHg, 17,5 mmHg και 12,1 mmHg, αντίστοιχα, ενώ η μείωση που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο άγγιζε τα 9,4 mmHg. Ομοίως, ελαττώθηκε και η διαστολική ΑΠ.²⁵

Φινερενόνη (Finerenone). Η φινερενόνη αποτελεί έναν εκλεκτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών με πιο ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αντιπρωτική δράση συγκριτικά με τους έως τώρα γνωστούς ανταγωνιστές του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (σπιρινολακτόνη,

επλερενόνη). Έχει φανεί ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Παράλληλα, όμως, βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα σε μονοξειδίο του αζώτου και μειώνει το οξειδωτικό στρες οδηγώντας σε μείωση της ΑΠ.²⁶

Η μελέτη FIDELIO-DKD συμπεριέλαβε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και χρόνια νεφρική νόσο και έδειξε ότι η φινερενόνη μείωσε τη συστολική ΑΠ κατά 3 mmHg και 2,1 mmHg μετά από έναν και 12 μήνες θεραπείας, αντίστοιχα, ενώ το εικονικό φάρμακο κατά 0,1 mmHg και 0,9 mmHg, αντίστοιχα.²⁷ Η ήπια αντιυπερτασική δράση της φινερενόνης φάνηκε και στη μελέτη FIGARO-DKD, σύμφωνα με την οποία η ανωτέρω φαρμακευτική ουσία μείωσε κατά 3,5 mmHg περισσότερο τη συστολική ΑΠ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μετά από τέσσερις μήνες θεραπείας και κατά 2,6 mmHg περισσότερο μετά από 24 μήνες θεραπείας.²⁸ Η υπερκαλιαιμία αποτέλεσε τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια και αιτία διακοπής του φαρμάκου.^{27,28} Η χρήση της φινερενόνης συνιστάται σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και μέτρια ή σοβαρή λευκωματουρία σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη ρύθμιση της ΑΥ.⁷

Εμβόλια έναντι της υπέρτασης. Τα εμβόλια είθισται να χρησιμοποιούνται ως μέτρα πρόληψης ασθενειών, ωστόσο φαίνεται ότι δυνητικά θα μπορούσαν στο μέλλον να αποτελέσουν άλλο ένα εργαλείο στη φαρέτρα των ιατρών για τη θεραπεία της ΑΥ. Ήδη πάνω από 50 χρόνια γίνονται πειραματικές μελέτες σε αυτόν τον τομέα, με κύριο στόχο το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Σε κλινικές μελέτες φάσης 2 έχουν δοκιμαστεί εμβόλια που περιέχουν το μόριο της αγγειοτενσίνης II προκειμένου να ενεργοποιήσουν μετά την είσοδό τους στον ανθρώπινο οργανισμό τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι αυτής. Παρ' όλα αυτά, όσες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί τερματίστηκαν πρόωρα είτε γιατί δεν πέτυχαν το πρωτογενές καταλη-

πτικό σημείο της μείωσης της ΑΠ είτε γιατί συνδέθηκαν με πολλές παρενέργειες από την εφαρμογή του εμβολίου.²⁹

Εν κατακλείδι, φάρμακα που ήδη χρησιμοποιούνται σε κλινικές καταστάσεις διαφορετικές από την ΑΥ, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και ο σακχαρώδης διαβήτης, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την ΑΠ. Παράλληλα, νέες φαρμακευτικές ουσίες είναι ακόμη σε ένα πρώιμο στάδιο μελετών. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται ακόμη σε αυτόν τον τομέα για να διαπιστωθεί κατά πόσο αυτές οι ουσίες θα μπορούσαν να συνδυαστούν με ασφάλεια με τα ήδη υπάρχοντα αντιυπερτασικά φάρμακα για τον καλύτερο έλεγχο της ΑΠ.

Βιβλιογραφία

1. Dzau VJ, Balatbat CA. Future of Hypertension. *Hypertension*. 2019;74(3):450-7.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
3. Yamamoto K, Rakugi H. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: Comprehensive review and implications in hypertension treatment. *Hypertens Res*. 2021;44(10):1239-50.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
6. Zhang R, Sun X, Li Y, He W, Zhu H, Liu B, et al. The Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure Patients: A Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2022;27:10742484211058681.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39.
9. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023;29(5):305-40.
10. Sanidas EA, Papadopoulos DP, Hatziagelaki E, Grassos C, Velliou M, Barbetseas J. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors Across the Spectrum of Hypertension. *Am J Hypertens*. 2020;33(3):207-13.
11. Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, Markou MI, Hatziagelaki EE, Grassos CA, et al. Blood Pressure-Lowering Effect of Newer Antihyperglycemic Agents (SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(2):123-37.
12. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731.
13. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators*. *N Engl J Med*. 1998;338(12):784-90.
14. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension*. 2010;56(5):824-30.
15. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaietash P, Bakris GL, Flack JM, et al. Dual endothelin antagonist aprocintentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1927-37.
16. Meissner A. S1PR (Sphingosine-1-Phosphate Receptor) Signaling in the Regulation of Vascular Tone and Blood Pressure: Is S1PR1 Doing the Trick? *Hypertension*. 2017;70(2):232-4.
17. Jujic A, Matthes F, Vanherle L, Petzka H, Orho-Melander M, Nilsson PM, et al. Plasma S1P (Sphingosine-1-Phosphate) Links to Hypertension and Biomarkers of Inflammation and Cardiovascular Dis-

- ease: Findings From a Translational Investigation. *Hypertension*. 2021;78(1):195-209.
18. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777-88.
 19. Linz B, Saljic A, Hohl M, Gawalko M, Jespersen T, Sanders P, et al. Inhibition of sodium-proton-exchanger subtype 3-mediated sodium absorption in the gut: A new antihypertensive concept. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29:100591.
 20. Marc Y, Boitard SE, Balavoine F, Azizi M, Llorens-Cortes C. Targeting Brain Aminopeptidase A: A New Strategy for the Treatment of Hypertension and Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):721-31.
 21. Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, Black HR, Desbrandes S, Dittrich HC, et al. Efficacy and Safety of Firibastat, A First-in-Class Brain Aminopeptidase A Inhibitor, in Hypertensive Overweight Patients of Multiple Ethnic Origins. *Circulation*. 2019;140(2):138-46.
 22. <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/10/28/2543536/0/en/Quantum-Genomics-Announces-Lack-of-Significant-Efficacy-for-Firibastat-in-Their-Phase-III-Study-FRESH-and-is-Redirecting-to-New-Developments.html>.
 23. Zoccali CM, F.; De Nicola, L.; Minutolo R. New trials in resistant hypertension: mixed blessing stories. *Clin Kidney J*. 2023.
 24. Forzano I, Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, Kansakar U, De Luca A, et al. The selective aldosterone synthase inhibitor Baxdrostat significantly lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1097968.
 25. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388(5):395-405.
 26. Gonzalez-Blazquez R, Somoza B, Gil-Ortega M, Martin Ramos M, Ramiro-Cortijo D, Vega-Martin E, et al. Finerenone Attenuates Endothelial Dysfunction and Albuminuria in a Chronic Kidney Disease Model by a Reduction in Oxidative Stress. *Front Pharmacol*. 2018;9:1131.
 27. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29.
 28. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63.
 29. Nakagami H, Morishita R. Therapeutic Vaccines for Hypertension: a New Option for Clinical Practice. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):22.