Το Sitaxsentan στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης

Μία προοπτική μελέτη έκβασης και επιβίωσης διάρκειας ενός έτους

Sitaxsentan for theTreatment of Pulmonary Arterial Hypertension
A 1-Year, Prospective, Open-Label Observation of Outcome and Survival
R. Benza, R. Barst, N. Galie, A. Frost, R. Girgis, K. Highland, C. Strange, C. Black,
D. Badesch, L. Rubin, T. Fleming, R. Naeije. CHEST 2008; 134:775-782

Επιμέλεια: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Νοσ. "Metropolitan"

Η θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αποτελεί ένα πεδίο έντονου ιατρικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια με αποτέλεσμα νέες θεραπευτικές επιλογές να έχουν κάνει την εμφάνισή τους. Παρά τις νέες αυτές θεραπευτικές επιλογές η θνητότητα και η νοσηρότητα της νόσου παραμένουν αρκετά υψηλές. Σημαντική θέση στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης έχουν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης. Στην παρούσα προοπτική μελέτη διερευνάται η επίδραση της θεραπείας για ένα έτος με ανταγωνιστές της ενδοθηλίνης στην έκβαση και την επιβίωση των ασθενών που νοσούν από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και πιο συγκεκριμένα η επίδραση της θεραπείας με μποσεντάν και σιταξεντάν.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια προοπτική, διεθνή, πολυκεντρική και τυχαιοποιημένη μελέτη, επέκταση της STRIDE-2X (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise-2, σιταξεντάν στη βελτίωση της δυνατότητας για άσκηση-2). Σε αυτήν εξετάστηκαν η συνολική θνητότητα των ασθενών από οποιαδήποτε αιτία, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι τη διακοπή της μονοθεραπείας της πνευμονικής υπέρτασης, ο χρόνος μέχρι την άνοδο των τρανσαμινασών ή της διακοπής της θεραπείας λόγω ανόδου των τρανσαμινασών, καθώς και ο χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο κλινικής επιδείνωσης των ασθενών. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που λάμβαναν σιταξεντάν σε δόση 50 mg. Η κατανομή των γεγονότων στο χρόνο έγινε με τη μέθοδο Kaplan-Meier και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με το μοντέλο Cox (Cox proportional hazards ratio). Οι ασθενείς που λάμβαναν σιταξεντάν σε δόση 100 mg είχαν 96% επιβίωση και 34% πιθανότητα για κλινική επιδείνωση κατά τη διάρκεια της μελέτης, που όπως προαναφέρθηκε ήταν ένα έτος. Επίσης, στο ίδιο χρονικό διάστημα εκτιμήθηκε στο 6% η πιθανότητα αύξησης των τρανσαμινασών (SGOT ή/και SGPT) σε επίπεδα μεγαλύτερα του τριπλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, καθώς και σε 15% η πιθανότητα διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ασθενείς που έλαβαν μποσεντάν παρουσίασαν 88% επιβίωση και 40% πιθανότητα κλινικής επιδείνωσης κατά τη διάρκεια του ενός έτους που διήρκησε η μελέτη. Στο 14% των ασθενών παρατηρήθηκε αύξηση των τρανσαμινασών σε τιμές τριπλάσιες των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, ενώ το 30% των ασθενών αναγκάστηκε να διακόψει το φάρμακο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το σιταξεντάν αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία για τους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η μείωση της θνησιμότητας και της πιθανότητας κλινικής επιβάρυνσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποτελεί ένδειξη ότι η αποτελεσματικότητα είναι πιθανόν να διατηρείται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από αυτό του ενός έτους που διήρκησε η μελέτη.

Η παρούσα μελέτη είναι σημαντική γιατί α) επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα του σιταξεντάν στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης β) συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της νέας αυτής ουσίας με την αποτελεσματικότητα του μποσεντάν, του πρώτου ανταγωνιστή των υποδοχέων της ενδοθηλίνης που έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό ασθενών και γ) αναδεικνύει το καλύτερο προφίλ ασφάλειας της νέας ουσίας. Οι δύο ανταγωνιστές ενδοθηλίνης έχουν διαφορετικό τρόπο δράσης (το μποσεντάν είναι μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ενδοθηλίνης ET-A και ET-B, ενώ το σιταξεντάν είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχεων ET-A), αλλά παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά ετήσιας επιβίωσης, συγκρίσιμα με αυτά άλλων μελετών με ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης. Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμακευτικών ουσιών αυτής της κατηγορίας είναι η αύξηση των τρανσαμινασών, η οποία φαίνεται από τη μελέτη να παρουσιάζεται σε σημαντικά μικρότερο αριθμό ασθενών που λαμβάνουν σιταξεντάν, καθιστώντας τη χορήγησή του ασφαλέστερη σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Ο βασικός περιορισμός της μελέτης αυτής είναι η μη τυφλή χορήγηση των φαρμάκων (open label study). Επίσης, σε σχέση με προηγούμενες μελέτες, τα ποσοστά των ασθενών που σταμάτησαν να λαμβάνουν μονοθεραπεία ήταν σημαντικά μεγαλύτερα. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι οι γιατροί που ασχολούνται με τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης όλο και συχνότερα προχωρούν στη χορήγηση συνδυασμού φαρμακευτικών ουσιών όταν το λειτουργικό στάδιο της νόσου παρουσιάζει επιδείνωση. Οι διάφοροι συνδυασμοί προστανοειδών, ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης και σιλντεναφίλης έχει φανεί ότι είναι αποτελεσματικότεροι της μονοθεραπείας και ήδη συνιστώνται από τις διεθνείς ιατρικές εταιρείες, καθιστώντας απαραίτητη τη διαφοροποίηση του σχεδιασμού των μελλοντικών μελετών για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης.

εκτέλεσης στις υψηλές νότες. Η θεραπεία είναι συνδυασμός ανάπαυσης και χειρουργικής παρέμβασης.

Οι παίκτες του όμποε και των πνευστών οργάνων οφείλουν να παράγουν υψηλές πιέσεις με χαμηλές ροές, όπως η δοκιμασία Valsalva, ώστε να παράγουν υψηλούς ή δυνατούς φθόγγους. Αυτές οι πιέσεις μπορούν να προκαλέσουν λαρυγγική ανεπάρκεια, με ένρινη ομιλία και παλινδρόμηση των υγρών.

Η θεραπεία περιλαμβάνει φωνητική αγωγή, ενέσεις λίπους στη μαλακή υπερώα, χειρουργικά μοσχεύματα ή προθέσεις από Τεφλόν στη μαλακή υπερώα. Η λαρυγγοκήλη είναι μια κήλη στο λαρυγγικό εκκόλπωμα, ένα εμβρυϊκό κατάλοιπο στον άνθρωπο. Εμφανίζεται σαν τραχηλική διόγκωση κατά τη διάρκεια του παιξίματος και θεωρείται προκαρκινωματώδης κατάσταση.

Ενώ η φλεβοκομβική ταχυκαρδία που σχετίζεται με το στρες της σκηνής αντιμετωπίζεται με την εμπειρία, υπάρχουν αναφορές περιπλανώμενων κολπικών βηματοδοτών σε παίκτες γαλλικών εγχόρδων κατά τη διάρκεια του ρεσιτάλ.

Διαχωρισμός αορτής μπορεί να συμβεί σε παίκτες πνευστών, ενδεχομένως λόγω υπερβολικής αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης. Η εκτέλεση της δοκιμασίας Valsalva κατά τη διάρκεια του παιξίματος χάλκινων ή ξύλινων οργάνων συσχετίζεται όχι μόνο με μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας αλλά επίσης με επισκληρίδια αιματώματα και υποτροπιάζοντα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια σε ασθενείς με ανοιχτό οβάλειο τρήμα. Επίσης επιτρέπει σε μικροέμβολα να περάσουν στις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες σαν αποτέλεσμα αυξημένης διαφυγής από τα δεξιά προς τα αριστερά. Η κυκλική αναπνοή –που επιτρέπει στους μουσικούς να παράγουν μια συνεχή νότα εισπνέοντας με τη μύτη ενώ ταυτόχρονα εκπνέουν αέρα που βρίσκεται αποθηκευμένος στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα- μπορεί να επηρεάσουν τον έλεγχο της καρδιάς από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Οι μουσικοί και τα σωματεία τους υπήρξαν από τους πλέον ένθερμους υποστηρικτές της αντικαπνιστικής εκστρατείας, έχοντας βιώσει από δεκαετίες τις συνέπειες του παθητικού καπνίσματος στις pubs και clubs.

Οι παίκτες πνευστών οργάνων έχουν μειωμένες πνευμονικές λειτουργίες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενδεχομένως σαν συνέπεια βαροτραυμάτων κατά τη διάρκεια του παιξίματος. Ωστόσο, αξίζει να προστεθεί ότι το παίξιμο πνευστών οργάνων βρέθηκε ότι μειώνει τα συμπτώματα σε ασθματικούς εφήβους.

Οι παίκτες πνευστών οργάνων υψηλής αντίστασης, όπως τρομπέτες και όμποε, αποδείχθηκε ότι εμφανίζουν υψηλή ενδοφθάλμια πίεση όταν παίζουν, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει μείωση του οπτικού πεδίου. Τέλος, τα μέλη της ορχήστρας φάνηκε ότι εμφανίζουν σε διπλάσια συχνότητα προβλήματα ακοής συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Πέρα από τη μαγεία της, η μουσική μπορεί να απειλήσει άμεσα την υγεία των υπηρετών της.

Ο παραπάνω κατάλογος πιθανών παθήσεων αφορά τους μουσικούς που εργάζονται σε συμφωνικές ορχήστρες. Θα μπορούσε κανείς να φαντασθεί το μέγεθος της αύξησης των παραπάνω κινδύνων σε μουσικούς που ανήκουν σε ζωηρότερα μουσικά είδη. IR