

Novi lijekovi u kardiologiji

New Cardiovascular Medicines

Jugoslav Bagatin, Vedran Carević

Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak Usprkos golemu napretku u kardiovaskularnoj medicini zadnjih pedesetak godina, bolesti srca i dalje ostaju primarni problem javnog zdravstva i vodeći uzrok smrtnosti danas. Pronalaženje novih lijekova, kao i načina kardiovaskularnog liječenja je permanentno. Iz područja kardiovaskularnog liječenja tijekom 2009. godine istraživano je više od 300 novih supstancija. U ovom članku osvrnuli smo se samo na neke lijekove koji su u kliničkom ispitivanju u svijetu, a koji će vjerojatno uskoro (neki od njih) biti registrirani i u Hrvatskoj. Naveli smo češće bolesti, gdje je interes farmaceutske industrije za istraživanje izraženiji i gdje je uporaba lijekova dugotrajna. To se ponajprije odnosi na akutni koronarni sindrom, permanentnu fibrilaciju atrijske i akutno popuštanje srca.

Ključne riječi: fibrilacija atrijske, akutni koronarni sindrom, dronedaron, blokatori adenozin difosfat-receptora

Summary Despite an enormous progress in cardiovascular medicine over the last fifty years, cardiovascular diseases remain the primary public health problem and the leading cause of death. Discovery of new medicines and new treatment options is an ongoing process. In 2009, over 300 new substances intended for cardiovascular therapy were the subject of research. This article discusses some medicines which are in clinical trials abroad, and which (or some of them) may be soon registered in Croatia as well. The article also speaks about the most frequent diseases and conditions, which are in the focus of pharmaceutical research interest and which require long-term use of medications. This primarily refers to acute coronary syndrome, permanent atrial fibrillation and acute cardiac failure.

Key words: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, dronedarone, adenosine diphosphate receptor blockers

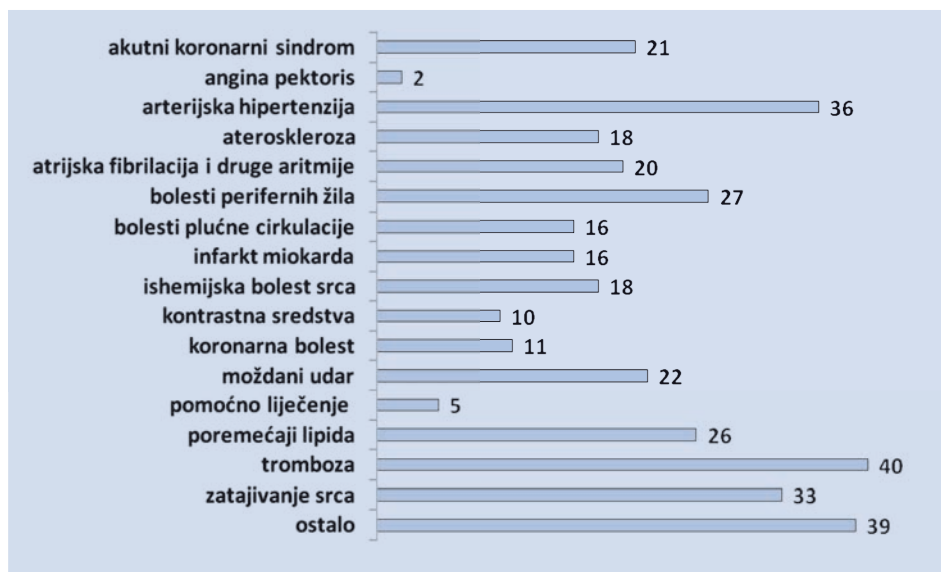
Usprkos golemu napretku u kardiovaskularnoj medicini zadnjih pedesetak godina, bolesti srca i dalje ostaju primarni problem javnog zdravstva i vodeći uzrok smrtnosti danas. Provođenje općih mjera (redukcija tjelesne mase, povećana tjelesna aktivnost, prestanak pušenja, dijetetske mjere) i razvoj učinkovitih lijekova za liječenje hiperkolesterolemije, arterijske hipertenzije i dijabetesa značajno su smanjili kardiovaskularnu smrtnost. Međutim, u budućnosti se u području razvoja kardiovaskularnih lijekova očekuju velike promjene na tri razine, i to na području pronalaska novih lijekova, prenošenja rezultata bazičnih istraživanja u kliničku medicinu i obvezivanja provođenja tih istraživanja (1).

Napredak u bazičnoj molekularnoj farmakologiji u proučavanju funkcije srca i krvnih žila, koagulaciji, trombozi i metabolizmu lipida doveo je do napretka u liječenju bolesnika s bolestima srca. Napredak je evidentan i na polju regenerativne medicine, interdisciplinarnog područja znanstvenog istraživanja i aplikacije u kliniku, posebno u liječenju bolesti srca i dijabetesa. Ispitivanja su usmjerena na nadomještanje, obnovu i zamjenu tkiva srca i krvnih žila, upotrebljavajući kombinacije različitih tehnologija počevši od matičnih stanica koštane srži pa do genetskog i tkivnog

inženjeringa. Putem matičnih stanica koštane srži pokušava se nadomjestiti oštećen mišić srca nakon infarkta i kod kardiomiopatija. Od medicinskih uređaja i dalje se razvijaju sve savršeniji proširnici s otpustivim lijekom, implantabilni kardioverterski defibrilatori i elektrostimulatori srca.

Da nije jednostavno rezultate dobro odrađenih pretkliničkih studija na siguran i učinkovit način primijeniti u kliničkoj praksi, pokazuje nam slučaj **torcetrapiba** (inhibitor kolesteril ester transfernog proteina) za "podizanje" razine HDL-kolesterola, s ciljem sprečavanja razvoja ateroskleroze. Tijekom analize rezultata kliničkog ispitivanja zamijećeno je da je u skupini koja je uzimala torcetrapib, u odnosu na placebo, bilo značajno više smrtnih ishoda te je isto istraživanje zaustavljeno, a daljnja s istim lijekom nisu provedena (2). Sličnu sudbinu doživio je i **omapatrilat**, lijek dobra djelovanja u liječenju hipertenzije, ali sa znatno povećanom incidencijom angioedema u odnosu na ACE-inhibitore (3).

Iz područja kardiovaskularnog liječenja je tijekom 2009. godine istraženo više od 300 novih supstancija (slika 1) (4). U ovom članku pokušat ćemo prikazati neke kardiovaskularne lijekove, koji su ili u kliničkim ispitivanjima ili su



Slika 1 Substancije u istraživanju za liječenje kardiovaskularnih bolesti (neke od njih su uključene u više od jedne kategorije; prema (4), preinačeno uz dozvolu izdavača).

registrirani u SAD-u, Europskoj Uniji ili bi mogli biti registrirani u Hrvatskoj.

Akutni koronarni sindrom

Unatoč stalnom napretku u liječenju kardiovaskularnih bolesti, posebice akutne manifestacije ishemijske bolesti srca, ove su bolesti ostale i dalje glavni uzrok smrtnosti u Europi i svijetu, kao i u zemljama u razvoju, a posebno u Hrvatskoj (oko 50% svih smrti uzrokuju kardiovaskularne bolesti). Akutni koronarni sindrom (AKS) rezultat je posebnih procesa ateroskleroze koji se odvija u svim krvnim žilama tijela, a posebno je izražen u koronarnim arterijama. Počevši od agregacije trombocita, pa do nastajanja aterosklerotskoga nestabilnog plaka, aktivirani faktor X ključni je čimbenik u nastanku koagulacijske kaskade trombina, fibrinogena i fibrina. Trombin je snažan aktivator trombocita pa je inhibicija stvaranja trombina logični cilj liječenja AKS-a. Dugo vremena je heparin bio osnovni antitrombotički lijek u bolesnika s AKS-om, prezentiranih bolima koje nisu praćene ST-elevacijom. Zbog svojih brojnih ograničenja, jer vežući se za razne receptore, plazmatske proteine i endotelne stanice, izaziva nepredvidive farmakokinetičke i farmakodinamske učinke, u liječenju je uvedena nova skupina inhibitora agregacije trombocita, tzv. GPIIa/IIIa-inhibitori. Proizvedeni su i direktni inhibitori faktora Xa (*fondaparinuks*), direktni inhibitor trombina (*dabigatran*), a među njima je i *otamiksaban* koji je trenutačno u kliničkom ispitivanju u bolesnika s AKS-om bez ST-elevacije te *edoksaban*.

Otamiksaban je sintetski specifični reverzibilni inhibitor FXa. Ne djeluje na trombocite i ne zahtijeva prisutnost ko-faktora antitrombina III. Daje se endovenski, u početku u bolusu (0,08 mg/kg tijekom 1 minute), s nastavkom kontinuirane infuzije (0,1 mg/kg/h ili 0,14 mg/kg/h). Inhibitorno djelovanje mu je reverzibilno. Ima kratko biološko poluvrijeme (oko 1/2 h), a anti Xa-aktivnost se smanjuje ubr-

zано odmah nakon prestanka davanja (5, 6). Primarno se eliminira uglavnom metaboliziran preko bilijarnog sustava (70%), ali i nepromijenjen (oko 25%) putem bubrega. Do danas su provedene dvije veće studije, SEPIA PCI na 772 bolesnika (7) i SEPIA ACS na 2.757 bolesnika (8). Rezultati navedenih pokusa ohrabruju, sa znatno boljim ishodima glede ukupne smrtnosti te broja hospitalizacija zbog fatalnih i nefatalnih ponovljenih infarkta miokarda. Za pravilno pozicioniranje otamiksabana očekujemo rezultate studija koje su u tijeku, npr. EFC6204-TAO (9).

Prasugrel je novi tienopiridin treće generacije koji također, poput klopidozrela, ireverzibilno inhibira ADP-receptor na istome mjestu kao i klopidozrel. On je predlijek i metabolizira se u jetri putem citokroma P450 u aktivni metabolit koji ireverzibilno inhibira aktivaciju i agregaciju trombocita djelujući preko P2Y12-receptora. 5 - 9 puta je potentniji od klopidozrela, djelovanje mu nastupa 1 sat nakon primjene, a postiže bolju inhibiciju aktivnosti trombocita od 600 mg klopidozrela (10). Prasugrel se primjenjuje jednom na dan. Nedavno su objavljene daljnje analize rezultata TIMI-38-istraživanja, u kojem su uspoređivani klopidozrel i prasugrel (opisane u poglavlju prof. Bergovca o antiagregacijskoj terapiji) (11, 12). Na osnovi toga prasugrel je odobren za primjenu u Europi od veljače 2009. godine, a od kolovoza 2009. godine njegovu upotrebu u Sjedinjenim Američkim Državama odobrila je FDA, međutim uz upozorenje (*Black box*) da prasugrel katkad može uzrokovati fatalno krvarenje. U Hrvatskoj nije odobren, a trenutačno se provodi studija pod akronimom TRILOGY, s planiranih 15.000 bolesnika s AKS-om, a koja uspoređuje primjenu prasugrela i klopidozrela u bolesnika kod kojih se ne planira invazivna obrada. Smjernice Američkoga kardiološkog društva preporučuju davanje "loading" doze prasugrela od 60 mg kod bolesnika s akutnim infarktom s elevacijom ST-segmenta prije perkutane koronarne intervencije, ako se ne daje klopidozrel, a doza održavanja je 10 mg.

Ostali novi blokatori adenozin-difosfat receptora

U ovoj skupini nalaze se **kangrelor** i **tikagrelor** (vidi detaljnije poglavlje prof. Bergovca o antiagregacijskoj terapiji). Intravenska primjena kangrelora djeluje unutar 20 minuta i postiže 85%-tnu inhibiciju funkcije trombocita, dok se lijek tikagrelor primjenjuje peroralno – oba lijeka reverzibilno inhibiraju P2Y₁₂-receptor na razini G-proteina. Tikagrelor se primjenjuje dva puta na dan. Za razliku od klopido-grela i prasugrela koji ireverzibilno blokiraju trombocite, tikagrelor je novi lijek koji je reverzibilni blokator adeno-zin-difosfat receptora na trombocitima; zato neki smatraju da daje veću fleksibilnost u liječenju, npr. u slučaju promjene tipa liječenja (npr. perkutana koronarna intervencija – aortokoronarno premoštenje), navodeći pritom kako tikagrelor pruža veću pouzdanost učinkovite blokade ovih receptora (zbog genske varijabilnosti kod nekih bolesnika prisutna je rezistencija na klopido-grel), kao i u odnosu na dozu klopido-grela (13, 14). Od nuspojava tikagrelora navedena je jedino zaduha, čiji uzrok nije objašnjen, a pojavljivala se znatno češće kod bolesnika koji su primali tikagrelor u odnosu na klopido-grel. Zaključeno je da je tikagrelor lijek koji obećava, međutim još uvijek nije odobren od FDA za primjenu.

Nedavno je objavljena i metaanaliza u kojoj su se uspoređivali učinci prasugrela u odnosu na tikagrelor kod bolesnika s AKS-om (15), koja upućuje na zaključak o superiornosti prasugrela i tikagrelora u odnosu na klopido-grel te o sličnoj učinkovitosti i sigurnosti primjene prasugrela i tikagrelora. Rezultati ove metaanalize upućuju na to da bi prasugrel mogao biti bolji u smislu zaštitne uloge od tromboze stenta, no uzrokujući istodobno više krvarenja.

Prevenција tromboembolija u nevalvularnoj fibrilaciji atrijsa

Antagonisti vitamina K (kumarini i fitomenadion) direktni su inhibitori trombina koji u jetri blokiraju proizvodnju faktora II, VII, IX i X ovisno o vitaminu K. Do danas se rabe za prevenciju rizika od moždanog udara i tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijsa (16). Zadnjih pedesetak godina oni su bili jedini antikoagularansi za peroralnu primjenu, a u velikim randomiziranim studijama potvrđena je vrijednost varfarina u smanjenju rizika od nastanka ishemijskoga moždanog udara za više od 60% u bolesnika s fibrilacijom atrijsa (16). Međutim, pri uporabi varfarina nailazimo na niz problema počevši od odgođenog početka djelovanja, uskoga terapijskog prozora, krvarenja, nepredvidivoga farmakološkog odgovora, kao i obvezatno laboratorijsko praćenje učinka (vrijednost INR) kako bi se smanjio rizik od krvarenja (17). I brojne interakcije utječu na reaktivnost varfarina (npr. nesteroidni anti-reumatici). Zato se pronalaze i uvode noviji lijekovi s jednakim ili boljim učinkom na pojavnost tromboembolija i moždanog udara uz lakše rukovanje i lakšu kontrolu neželjenih djelovanja.

Edoksaban je oralno aktivni, selektivni, reverzibilni inhibitor faktora Xa. Inhibicija FXa u koagulacijskoj kaskadi prolongira vrijeme zgrušavanja i smanjuje rizik od nastanka tromba. U kliničkom ispitivanju pokušava se potvrditi vrijednost prevencije moždanog udara u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijsa, a u pretkliničkim studijama pokazao je odličan potencijal kao antitrombotički agens. U fazi 1 primilo ga je više od 1.300 ispitanika bez težih nuspojava (krvarenje) u dozi od 90 mg jednom na dan. Vršne koncentracije u plazmi postiže za 1 - 2 sata, a srednje vrijeme poluživota mu je 8,8-10,4 sata. Još uvijek se traži optimalna doza (od 20 do 120 mg na dan). Završeno je nekoliko kraćih studija faze 2a, a u tijeku su studije 2b u kojima se procjenjuje učinkovitost i sigurnost lijeka kod operacije zamjene kuka, u prevenciji cerebrovaskulnog inzulta (CVI) i ostalih tromboembolijskih incidenata u nevalvularnoj fibrilaciji atrijsa. Od dosadašnjih nuspojava primijećen je blagi porast transaminaza u 2,2% ispitanika i bilirubina u 1,6%. Prednost ovog lijeka je što ne zahtijeva redovite laboratorijske kontrole antikoagulantnog djelovanja (18).

Dabigatran je novi peroralni antikoagularans s izravnom inhibicijom trombina koji se primjenjuje peroralno bez potrebe kontrole INR-a. Nakon peroralne primjene brzo se konvertira putem ubikvitarnе esteraze u aktivni lijek, a izlučuje se putem bubrega. Plazmatski poluvijek mu je 12 - 17 sati. U mnogim studijama pokazao se jednako učinkovit kao i enoksaparin u prevenciji tromboembolijskih incidenata u bolesnika s elektivnim zahvatima na koljenu i kukovima. U usporedbi s varfarinom, uz jednaku učinkovitost, značajno je sigurniji (19). U studiji RE-LY postignuta je jednaka učinkovitost u dozi od 2x110 mg u prevenciji tromboembolije uz manju incidenciju krvarenja, dok je u dozi od 2x150 mg na dan u bolesnika s fibrilacijom atrijsa, u usporedbi s varfarinom, učinak bio bolji uz jednaku učestalost krvarenja (20). Nove europske smjernice anticipiraju moguće odobrenje dabigatrana za prevenciju tromboembolije kod fibrilacije atrijsa u kojem bi slučaju bila preporučena doza od 2x110 mg kod povećanog rizika od krvarenja, odnosno 2x150 mg za ostale bolesnike. Lijek je u Hrvatskoj trenutno odobren samo za prevenciju tromboembolije nakon ortopedskih operacija.

U Hrvatskoj je registriran **rivaroksaban**, peroralni inhibitor faktora Xa za prevenciju tromboembolijskih incidenata prije kirurške ugradnje kuka i koljena. Također je završena studija ROCKET AF (usporedba rivaroksabana i varfarina) u prevenciji tromboembolija u bolesnika s fibrilacijom atrijsa (21). U kliničkom ispitivanju trenutno se nalazi i **apiksaban**.

Lijekovi za liječenje aritmija, posebice fibrilacije atrijsa

Fibrilacija atrijsa (FA) najčešća je aritmija srca pa se pretpostavlja da će oko 50 milijuna osoba 2050. godine u Sjevernoj Americi i Europi imati ovu aritmiju. Incidencija FA raste sa starenjem, a njezina je važnost u znatno povećanom riziku od nastanka tromboze, embolije pluća i mož-

danog udara. Oko 15% osoba s FA doživi CVI. Sadašnje liječenje FA uključuje lijekove, elektrokardioverziju fibrilacije u sinusni ritam, radiofrekventnu ablaciju, kirurški pristup i elektrostimulator za kontrolu ritma. Lijekovi koji su se do sada rabili ili se rabe u kontroli ritma su *amiodaron*, *ibutilid*, *flekainid*, *propafenon*, *kinidin*, *sotalol*, *dofetilid*, no njihova je uporaba ograničena djelotvornošću i proaritmij-skim djelovanjem. Od novih lijekova za primjenu kod FA jedan od prihvatljivijih i najbližih registraciji u Hrvatskoj je *dronedaron* (22).

Dronedaron

Dronedaron se od 2009. godine nalazi u primjeni u SAD-u i mnogim europskim zemljama, a dolazak na hrvatsko tržište očekuje se tijekom 2011. godine. Proizveden je na bazi amiodarona s manjim razlikama u strukturnoj formuli (nedostatak joda i $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$ -skupine) što mu omogućava smanjenu lipofilnost i minimalnu farmakokinetiku toksičnosti, a zbog nedostatka joda ne izaziva disfunkciju štitnjače. Slično amiodaronu, dronedaron je blokator više ionskih kanala (Na, K, Ca) s antiadrenergičnim djelovanjem (23). Produžava trajanje akcijskog potencijala smanjujući frekvenciju srca uz minimalni rizik od proaritmij-skog djelovanja (*torsade de pointes*). Učinak mu je nešto slabiji od učinka amiodarona, ali je kinetika znatno povoljnija. Maksimalna plazmatska koncentracija postiže se unutar 1-4 sata, a oralna biološka raspoloživost mu je oko 15% što se uz uzimanje hrane povećava do tri puta. Poluvrijeme eliminacije mu je oko 24 sata (za razliku od nekoliko tjedana kod amiodarona). Stabilno stanje postiže unutar 7 dana u dozi od 400 mg *b.d.* Dronedaron se izrazito metabolizira preko citokroma P450 (CYP3A4), a vrlo malo se izlučuje nepromijenjen putem žuči i bubrega. Njegov metabolit N–debutildronedaron praktički je nedjelotvoran. Snažni inhibitori CYP3A4 (ketokonazol, eritromicin) povisuju koncentraciju dronedarona, a sam dronedaron podiže koncentraciju digoksina inhibirajući crijevni P-glikoprotein i bubrežno izlučivanje pa može izazvati porast kreatinina inhibirajući bubrežni organski transport kationa. Dronedaron je indiciran za **kontrolu frekvencije** (ne kod trajne FA!) i **održavanje sinusnog ritma**. Treba napomenuti da su istraživanja primjene dronedarona u bilo kojem tipu FA, u odnosu na placebo potvrdila značajniju učinkovitost (24-26), dok je u usporedbi s amiodaronom pokazana manja učinkovitost, ali bolja podnošljivost (27). U studiji ATHENA dronedaron je smanjio ukupnu kardiovaskularnu smrtnost za 24%, ponovnu rehospitalizaciju za 28% (28). Navedene studije dovele su do promjene načina razmišljanja o strategiji liječenja fibrilacije atrijske. Naglasak je na suzbijanju simptoma, broja hospitalizacija, ukupne smrtnosti, a ne nužno na elektrokardiografskom trajnom i potpunom održavanju sinusnog ritma, pod uvjetom da se poštuju preporuke za prateće, prognostički relevantno antikoagulacijsko liječenje. Dronedaron se može sigurno primijeniti u bolesnika s koronarnom bolešću (uključujući AKS), sa zatajivanjem srca kliničke klasifikacije NYHA I-II te hipertenzivne bolesti srca. Kontraindiciran je u bolesnika s težim oblikom zatajivanja srca (NYHA III-IV) ili recentnom epizodom kardijalne dekompenzacije. Ovoj skupini pripadaju i **celivaron** (SRI149744) (29)

i **budiodaron** (ATI-2042) za koje još nemamo jasnih kliničkih stavova (30).

Vernakalant

Vernakalant je blokator Na i K kanala i prvi antiaritmik s dominantnim djelovanjem na pretklijetke. Antifibrilatorna aktivnost mu se pripisuje blokiranjem nezauzetih Na kanala u pretklijetkama. Daje se u dozi od 3 mg/kg, a potom nakon 15 min u dozi od 2 mg/kg ako nije nastupio sinusni ritam. Metabolizira se putem CYP2D6 uz poluvijek eliminacije od 2 sata. Zbog kratkoga biološkog poluvijeka oralna je primjena nepraktična, dok su preparati sa sporim otpuštanjem još u kliničkim ispitivanjima. Prema podacima studije faze 2 i studija faze 3, uspješno je došlo do uspostavljanja sinusnog ritma u oko 50% bolesnika s perzistentnom fibrilacijom atrijske u usporedbi s placebom (0-10% uspostavljenoga sinusnog ritma), u odnosu na placebo). FDA ga je preporučila za brzu farmakološku kardioverziju kod fibrilacije atrijske u bolesnika s recentnim nastupom (trajanje < 7 dana). Studija AVRO pokazala je veću učinkovitost vernakalanta u brzom kardioverziji u usporedbi s intravenskim amiodaronom (31). Vernakalant je kontraindiciran kod hipotenzije (sistolčki tlak < 100 mmHg), recentnog AKS-a (< 30 dana), teške aortne stenoze, prolongacije QT-intervalu, teške bradikardije ili AV-bloka i zatajivanja srca (NYHA III-IV) (detaljnije vidi u poglavlju prof. dr. R. Bernata o liječenju fibrilacije atrijske).

Ranolazin

Ranolazin je lijek uveden u kliničku praksu za uporabu kod kronične angine pektoris. Preveniraju javljanje ponovne ishemije u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ne utječući na velike kardiovaskularne događaje (32). Terapija ranolazinom rezultirala je smanjenjem nepostojane ventrikularne tahikardije, a pojavnost atrijske fibrilacije bila je u ranolazinskoj skupini značajno manja. Ranolazin blokira Na kanale smještene u pretklijetkama i suprimira fibrilaciju atrijske u prisutnosti acetilkolina. Ranolazin se metabolizira preko CYP3A4 prvim prolazom kroz jetru pa mu je biološka raspoloživost nakon peroralne primjene varijabilna. Poluvijek eliminacije mu je oko 7 sati. Dvije manje studije su potvrdile da primjenom ranolazina kod bolesnika s paroksizmalnom fibrilacijom atrijske dolazi do uspostavljanja sinusnog ritma, ali za tu indikaciju nužni su rezultati većih randomiziranih prospektivnih istraživanja.

Akutno zatajivanje srca

Lijekovi koji se dugi niz godina upotrebljavaju u liječenju akutnog zatajivanja srca, kao što su diuretici, vazodilatatori i inotropni agensi, poboljšavaju kliničke znakove i simptome te hemodinamiku, ali nisu pokazali učinkovitost u smanjenju smrtnosti. Također je prošlo gotovo već desetljeće od prva dva velika randomizirana klinička istraživanja u akutnom zatajivanju srca (33, 34), desetljeće u kojem je u SAD-u registriran samo **nesiritid**, a u Europskoj

Uniji samo **levosimendan**. Stoga su i danas u središtu pozornosti istraživača lijekovi koji ne samo da utječu na klinički status i srčanu funkciju već i na kratkoročnu i dugoročnu prognozu. Među njima su najznačajniji novi diuretici: antagonisti adenozičkih A1-receptora (**rolofilin, topofilin**), antagonisti vazopresinskih receptora (V1A – **rekolvaptan**; V2 – **tolvaptan, salvaptan**; V1A/V2 – **konivaptan**) te natriuretski peptidi (**ularitid, neseretid**). Njihova je značajka u intenziviranju natriureze uz očuvanje bubrežne funkcije, a dosadašnji rezultati liječenja rolofilinom, tolvaptanom i neseritidom upućuju na poboljšanje zaduhe, smanjenje tjelesne mase i edema bez utjecaja na kardiovaskularnu smrtnost i učestalost hospitalizacija vezanih za pogoršanje srčanog i/ili bubrežnog zatajivanja (35). Prema dosadašnjim rezultatima, zbog svog vazodilatacijskog djelovanja, značajan je i humani peptid **relaksin** (36), dok se zbog svog pretpostavljenoga patofiziološkog djelovanja razvijaju direktni inhibitori renina, inhibitori sinteze aldosterona i antagonisti aldosteronskih receptora. Iako se i njihova primjena bazira na značajnoj patofiziološkoj podlozi, primjena inotropa je najkontroverznija u kardiovaskularnom liječenju. Upotreba ovih lijekova je potencijalna u bolesnika s niskom istisnom frakcijom, perifernom hipoperfuzijom te disfunkcijom organa uzrokovanom zatajivanjem srca. Rezultati studija pokazuju da bolesnici koji ih uzimaju imaju lošiju prognozu vjerojatno zbog proaritmijskog djelovanja, učinka periferne vazodilatacije, miokardijalne ishemije i oštećenja te mogućeg liječenja inotropima bez čiste indi-

kacije. Stoga se istražuju skupine lijekova čijom se primjenom ne povećava intracelularna koncentracija kalcija, ne raste potrošnja kisika u miokardu te nema aritmogeneze (37). Osim levosimendana, koji pojačava osjetljivost vezanja kalcijevih iona za miofibrile uz otvaranje kalijevih kanala, predstavnici ostalih skupina lijekova mogli bi biti **istakroksim** (luzoinotropi bez kronotropnog djelovanja) te **omekamtiv** (aktivatori srčanog miozina) (38).

Zaključak

U ovom prikazu novijih lijekova u kardiologiji pokušali smo upozoriti samo na malen dio onih koji su u kliničkim ispitivanjima ili su pred registracijom u svijetu, a neki će vjerojatno biti registrirani i u Hrvatskoj. Pronalaženje novih lijekova, kao i načina kardiovaskularnog liječenja je permanentno, premda nam se katkad čini da smo dostigli krajnje granice iza kojih ne vidimo napretka. Svjedočimo svakodnevno novim bazičnim znanstvenim otkrićima, kao i otkrićima novih lijekova drugačijeg načina djelovanja. Ulaganja iz prethodnog desetljeća rezultirala su novim potencijalnim lijekovima, međutim, zbog iznimne skupoće u njihovu razvoju buduće investicije su nesigurne. Postoji potreba za stvaranjem novih modela partnerstva između akademske zajednice i farmaceutske industrije, koja su bitna za buduća klinička ispitivanja lijekova, kao i za cjelokupni razvojni proces pronalaženja novih lijekova.

Literatura

- OHLSTEIN EH. The grand challenges in cardiovascular drug discovery and development. *Front Pharmacol* 2010;125:1-2.
- BARTER PJ, CAULFIELD M, ERIKSSON M i sur. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
- KOSTIS JB, PACKER M, BLACK HR, SCHMIEDER R, HENRY D, LEVY E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103-11.
- GARBER AM. An uncertain future for cardiovascular drug development? *N Engl J Med* 2009;360;12:1169-71.
- CHU V, BROWN K, COLUSSI D i sur. Pharmacological characterization of novel factor Xa inhibitor, FXV673. *Thromb Res* 2001;103:309-24.
- REBELLO SS, KASIEWSKI CJ, WANG W i sur. Role of short-term inhibition of factor Xa by FXV673 in arterial passivation: a study of chronic model of thrombosis in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:288-97.
- COHEN M, BHATT D, ALEXANDER J i sur. Randomized, double-blind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, parenteral, short-acting, direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention; the SEPIA-PCI trial. *Circulation* 2007;115:2642-51.
- SABATINE MS, ANTMAN EM, WIDIMSKY P i sur. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomized, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:787-95.
- National Institute of Health. Effect of otamixaban versus unfractionated heparin + eptifibatid in patients with unstable angina/non ST elevation myocardial infarction undergoing early invasive strategy (TAO). (zadnji posjet 22. 11. 2010.; web <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076764>).
- WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, McCABE CH i sur. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.

11. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, ANGIOLILLO DJ i sur. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel - Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.
12. MONTALESCOT G, WIVIOTT SD, BRAUNWALD E i sur. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31.
13. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A i sur. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
14. CANNON CP, HARRINGTON RA, JAMES S i sur. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): A randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-93.
15. BIONDI-ZOCCAI G, LOTRIONTE M, AGOSTONI P i sur. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2010; doi:10.1016/j.ijcard.2010.08.035
16. HART RG, BENAVENTE O, McBRIDE R, PEARCE LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
17. WELLS PS, HOLBROOK AM, GROWTHER NR, HIRSH J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.
18. RUFF CT, GIUGLIANO RP, ANTMAN EM i sur. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.
19. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK i sur. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:24-34.
20. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S i sur. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
21. American Heart Association/American Stroke Association. Scientific Sessions 2010. Dostupno na http://sciennews.myamericanheart.org/pdfs/Abstract_ROCKET_AF.pdf
22. DOBREV D, NATTEL S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet* 2010;375:1212-23.
23. KATHOFER S, THOMAS D, KARLE CA. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23:217-30.
24. TOUBOUL P, BRUGADA J, CAPUCCI A, CRIJNS HJ, EDWARDS N, HOHNLOSER SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-7.
25. SING BN, CONOLLY SJ, CRIJNS HJ i sur. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
26. DAVY JM, HEROLD M, HOGLUND C i sur. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156:527:e1-9.
27. PAGE RL, CONNOLLY SJ, CRIJNS HR i sur. Rhythm-and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation: insights from the ATHENA trial. *Circulation* 2008;118:S_827.
28. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJ, van ERICKELS M i sur. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
29. GAUTIER P, SERRE M, COSNIER-PUCHEU S i sur. In vivo and in vitro antiarrhythmic effects of SSR149744C in animal model of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:125-35.
30. MOREY TE, SEUBERT CN, RAATIKAINEN MJ i sur. Structure-activity relationship and electrophysiological effect of short-acting amiodarone homologs in guinea pig isolated heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:260-6.
31. CAMM AJ, CAPUCCI A, HOHNLOSER S i sur. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; u tisku
32. MORROW DA, SCIRICA BM, KARWATOWSKA-PROSKOPCZUK E i sur. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-83.
33. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-40.
34. CUFFE MS, CALIFF RM, ADAMS KF i sur. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541-7.
35. TAMARGO J, AMORÓS I, BARANA A, CABALLERO R, DELPÓN E. New investigational drugs for the management of acute heart failure syndromes. *Curr Med Chem* 2010;17:363-90.
36. TEERLINK JR, METRA M, FELKER GM i sur. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (PRELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009;373:1429-39.
37. TEERLINK JR, METRA M, ZACÀ V i sur. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail Rev* 2009;14:243-53.
38. TAMARGO J, CABALLERO R, GÓMEZ R, BARANA A, AMORÓS I, DELPÓN E. Investigational positive inotropic agents for acute heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2009;9:193-205.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Jugoslav Bagatin, dr. med.

Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu
KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1
e-mail: jbagatin@kbsplit.hr

Primljeno / Received

2. 12. 2010.

December 2, 2010

Prihvaćeno / Accepted

6. 12. 2010.

December 6, 2010