

Πολυπαραγοντική αντιμετώπιση καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

Κ. Καζάκος

Περίληψη

Ο ΣΔ αποτελεί ισοδύναμο καρδιαγγειακής νόσου και τα άτομα με ΣΔ απαιτούν συχνά πολυπαραγοντική θεραπευτική προσέγγιση. Σημαντικός αριθμός καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η θρομβωτική διάθεση συχνά συνυπάρχει στα άτομα με ΣΔ και η συνδυασμένη χορήγηση ασπιρίνης, αντιπερτασικής και υπολιπιδαιμικής αγωγής φαίνεται απαραίτητη. Δυστυχώς η ανάγκη για λήψη αρκετών δισκίων καθημερινά αποτελεί πρόβλημα και μειώνει τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία. Ένα πολυδισκίο που θα περιείχε αντιπερτασική, υπολιπιδαιμική αγωγή και ασπιρίνη μαζί θα αύξανε τη συμμόρφωση και θα βοηθούσε σημαντικά τα άτομα με ΣΔ. Η πολυπαραγοντική προσέγγιση αποτελεί λογική στρατηγική στην αντιμετώπιση των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου που φαίνεται ότι βελτιώνει την πρόγνωση και μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στα άτομα με ΣΔ.

Εισαγωγή

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι τουλάχιστον διπλάσιος στα άτομα με ΣΔ2, ενώ η θνητότητα μετά από καρδιαγγειακό επεισόδιο αυξάνεται 2 έως 3 φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό¹⁻⁴. Είναι γνωστό ότι ο ΣΔ θεωρείται ισοδύναμο καρδιαγγειακής νόσου και ότι το 80% των ατόμων με ΣΔ2 θα αναπτύξουν μακροαγγειοπάθεια⁵. Κατά συνέπεια η προσπάθεια για πρόληψη αλλά και δευτερογενή αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με ΣΔ2 είναι επιτακτική.

Η προσπάθεια επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου όπως είναι η παχυσαρκία, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η θρομβωτική διάθεση και φυσικά η υπεργλυκαιμία. Αν και ο πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, εντούτοις δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένο εάν η ευγλυκαιμία μόνη της μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη UKPDS η εντατική ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρία μείωσε, όχι όμως στατιστικά σημαντικά, τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ δεν μείωσε τον κίνδυνο για ΑΕΕ, σε σχέση με τη συμβατική αντιμετώπιση⁶. Μεταγενέστερη ανάλυση έδειξε ότι τα άτομα που ήταν σε αγωγή μόνο με μετφορμίνη μείωσαν τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά το ένα τρίτο,

ενώ το πλεονέκτημα αυτό δεν διατηρήθηκε όταν η μετφορμίνη συνδυάστηκε με σουλφονυλουρία⁷.

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θεωρείται σημαντική και η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) έχει εκδώσει σχετικές οδηγίες για τη διατροφή και τη σωματική άσκηση. Ο στόχος για την ΑΠ είναι 130/80 mm Hg⁸. Για τον σκοπό αυτό προτείνεται φαρμακευτική αγωγή που περιλαμβάνει α-MEA ή ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΑΙΙ. Σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με τα παραπάνω μπορεί να χορηγηθούν β-αναστολείς, θειαζιδικά διουρητικά και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Στη μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) η χορήγηση ραμπριλίου σε άτομα με ΣΔ2 οδήγησε σε μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 25%⁹.

Ο βασικός στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής σύμφωνα με την ADA και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) είναι τα αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Το National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III, βασιζόμενο σε πρόσφατες μελέτες μέχρι το 2004, συστήνει τιμές LDL <100 mg/dl για άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι τα άτομα με ΣΔ, ενώ όταν ο κίνδυνος είναι πολύ υψηλός προτείνει τιμές LDL <70 mg/dl. Η χορήγηση στατίνης σε άτομα με ΣΔ μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως και στα άτομα χωρίς ΣΔ (Πίν. 1). Στη μελέτη HPS η υπολιπιδαιμική αγωγή (40 mg σιμβαστατίνης) οδήγησε σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με ΣΔ, ακόμη και χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και χωρίς υψηλά επίπεδα χοληστερόλης¹⁰.

Στη μετα-ανάλυση του Costa και συν., τα άτομα με ΣΔ ωφελήθηκαν περισσότερο από τα μη διαβητικά στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων τόσο στην πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη.

Στη μελέτη CARDS χορηγήθηκαν 10 mg

ατορβαστατίνης, στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης σε άτομα με ΣΔ2 με φυσιολογικά επίπεδα LDL χοληστερόλης, για 3,9 χρόνια. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 37%, ακόμη και στα άτομα με αρχικές τιμές LDL <116 mg/dl¹¹.

Η μείωση των τριγλυκεριδίων αποτελεί δευτερεύοντα στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Στην Helsinki Heart Study τα 600 mg γεμφιπροξίλης στα άτομα με ΣΔ2 μείωσαν τα τριγλυκερίδια κατά 26%, αύξησαν την HDL κατά 6% και μείωσαν τον σχετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο και έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 68% (στατιστικά μη σημαντική διαφορά)¹². Στη μελέτη Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) η φαινοφιμπράτη δεν επέτυχε τον πρωτογενή στόχο, να μειώσει δηλαδή τα περιστατικά καρδιαγγειακού θανάτου και εμφράγματος του μυοκαρδίου¹³.

Η χορήγηση της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου οδηγεί σε μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων κατά 15% και των μη θανατηφόρων επεισοδίων κατά 28%, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης Anti-thrombotic Trialists' Collaboration του 2002.

Σχετικά με την πρωτογενή πρόληψη δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία. Ο Ridker και συν. έδειξαν μείωση 26% των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε γυναίκες >65 ετών. Ο Patrono και συν. έδειξαν ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, τόσο μεγαλύτερο είναι το όφελος από την προληπτική χορήγηση της ασπιρίνης.

Οι μελέτες POPADAD (Prevention of Progression of Asymptomatic Diabetic Arterial Disease) και ASCEND (A Study of CV Events in Diabetes) είναι δύο μελέτες πρωτογενούς πρόληψης χορήγησης ασπιρίνης σε άτομα με ΣΔ. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αναμένονται.

Η ADA συστήνει την ασπιρίνη σε δόση 75-162 mg την ημέρα για την πρωτογενή πρόληψη σε άτομα με ΣΔ >40 ετών ή με έναν παράγοντα κινδύνου (κληρονομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία ή αλβουμινουρία). Σε περιπτώσεις αλλεργίας στην ασπιρίνη, αιμορραγικής διάθεσης, σύγχρονης λήψης αντιπηκτικής αγωγής ή ενεργού ηπατικής νόσου, συστήνονται άλλοι αντιαιμοπεταλικοί παράγοντες.

Η συχνή συνύπαρξη των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου απαιτεί την επιμέρους αντιμετώπιση ενός εκάστου παράγοντα κινδύνου¹⁴. Στη μελέτη Maximal Individual Therapy in Acute Myo-

Πίνακας 1. Σχετική μείωση ΚΑ κινδύνου με τη χορήγηση στατίνης σε άτομα με ΣΔ

Μελέτη	Αριθμός	Σχετική μείωση κινδύνου (%)
CARE	586	25
GREACE	313	58
HPS	3.050	18
LIPID	782	19
LIPS	202	47
4S	202	55
4S	483	42

Πίνακας 2. Επίδραση του πολυδισκίου στην ισχαιμία του μυοκαρδίου και στο ΑΕΕ

Παράγοντας κινδύνου	Σκεύασμα	Μείωση	% μείωση κινδύνου (95% CI)	
			Ισχαιμία μυοκαρδίου	ΑΕΕ
LDL χοληστερόλη	Στατίνη	70 mg/dl	62 (51-71)	17 (9-25)
Αρτηριακή πίεση	3 κατηγορίες	11 mmHg (διαστολική)	46 (39-53)	63 (55-70)
Ομοκυστεΐνη	Φολικό οξύ	3 μmol/l	16 (11-20)	24 (15-33)
Αιμοπετάλια	Ασπιρίνη	Δεν εκτιμήθηκε	32 (23-40)	16 (7-25)
Σύνολο	Όλα		88 (84-91)	80 (71-87)

W.J. Wald, M.R. Law, BMJ 2003

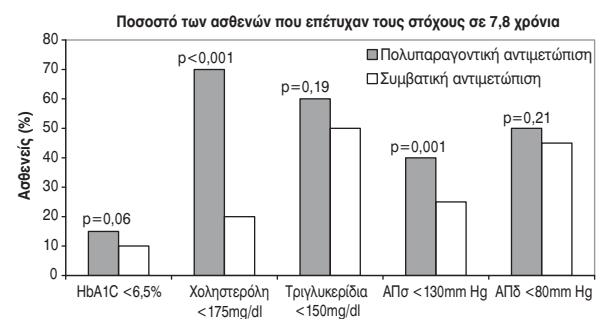
A strategy to reduce CV disease by more than 80%

cardial Infarction (MITRA) (n=6067) διαπιστώθηκε ότι η επιβίωση μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που ελάμβαναν 4 δισκία –ασπιρίνη, β-αποκλειστές, α-MEA και στατίνη– σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν δυο, ένα ή κανένα δισκίο¹⁵. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μελέτης από τη Γαλλία, όπου η επιβίωση έναν χρόνο μετά από το έμφραγμα, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα άτομα που ελάμβαναν τριπλή αγωγή, σε σχέση με τα άτομα που ελάμβαναν απλή αγωγή, ανεξάρτητα εάν αυτή ήταν αντιαιμοπεταλικό, υπολιπιδαιμικό ή αντιυπερτασικό σκεύασμα¹⁶. Καθώς όμως ο αριθμός των δισκίων που απαιτείται να λάβει ο ασθενής αυξάνει, αυτόματα μειώνεται και η συμμόρφωση των ασθενών^{17,18}.

Αυτό οδήγησε τους Wald and Law το 2003 να προτείνουν το πολυδισκίο για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου σε όλα τα άτομα >55 ετών¹⁹ (Πίν. 2). Ο σκοπός των ερευνητών ήταν η ταυτόχρονη αντιμετώπιση 4 παραγόντων κινδύνου, της LDL χοληστερόλης, της ΑΠ, των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και της θρομβωτικής διάθεσης. Στη μελέτη εκτιμήθηκε το όφελος από τη χορήγηση στατίνης – σιμβαστατίνη 40 mg ή ατορβαστατίνη 10 mg –τριών αντιυπερτασικών– β-αποκλειστής, α-MEA, θειαζιδικό διουρητικό – φολικού οξέος 0,8 mg και ασπιρίνης 75 mg. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ένας στους τρεις που έπαιρνε τον συνδυασμό θα κέρδιζε 11-12 περισσότερα χρόνια χωρίς έμφραγμα ή ΑΕΕ. Το όφελος αυτό προκύπτει από σειρά μετα-αναλύσεων, που δείχνουν ότι οι στατίνες μειώνουν την LDL χοληστερόλη κατά 69,7 mg/dl και τον κίνδυνο για ισχαιμική καρδιοπάθεια και ΑΕΕ κατά 60% και 17% αντίστοιχα. Η συνδυασμένη χορήγηση των 3 αντιυπερτασικών σε ημίσεια δόση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για ισχαιμική καρδιοπάθεια και ΑΕΕ κατά 46% και 63% αντίστοιχα. Οι Wald and Law υποστήριξαν ότι

οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελάχιστες και οδήγησαν σε διακοπή του πολυδισκίου σε 1%-2%, ενώ θανατηφόρα επεισόδια θα μπορούσαν να συμβούν σε λιγότερους από 1 ανά 10.000 χρήστες του πολυδισκίου. Οι ίδιοι συγγραφείς, έναν χρόνο πριν, υποστήριξαν ότι η φαρμακευτική αντιμετώπιση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου είναι αποτελεσματική ανεξάρτητα από τις βασικές τιμές.

Στη μελέτη από το Steno του Peter Gaede και συν. σε άτομα με ΣΔ2 και μικροαλβουμινουρία, εκτός από την υπογλυκαιμική αγωγή, χορηγήθηκε αντιυπερτασική (α-MEA) υπολιπιδαιμική αγωγή και 150 mg ασπιρίνη για 7,8 χρόνια²⁰. Επιπροσθέτως, χορηγήθηκαν 250 mg βιταμίνης C, 100 mg D-α τοκοφερόλης, 400 μg άλατος χρωμίου. Στο τέλος της μελέτης διαπιστώθηκε απόλυτη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 20% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Σχ. 1). Το ποσοστό αυτό, που προέκυψε από την πολυπαραγοντική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, διαφέρει κατά πολύ από την απόλυτη μείωση κατά 3% του εμφράγματος του μυοκαρδίου, που διαπιστώθηκε στη UKPDS και που αποδόθηκε στην υπογλυκαιμική αγωγή μόνον και στη μείωση της HbA_{1c} κατά 0,9% κατά τα 10 χρόνια της μελέτης.



Σχ. 1. Ποσοστό των ασθενών που επέτυχαν τους στόχους σε 7,8 χρόνια. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393. *Multi-factorial Intervention and CV disease in DM2 patients.*

Τον Φεβρουάριο του 2008 στο N Eng J Med δημοσιεύθηκαν από τους ίδιους συγγραφείς τα αποτελέσματα της μελέτης Steno-2²¹. Στη μελέτη αυτή, που αποτελεί συνέχεια της μελέτης Steno, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 5,5 ακόμη χρόνια. Σκοπός ήταν η εκτίμηση του συνόλου των θανάτων και ειδικά των καρδιαγγειακών θανάτων, μέχρι τον Δεκέμβριο του 2006. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το σύνολο των θανάτων ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της συνήθους αγωγής σε σχέση με την ομάδα της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης, 40 έναντι 24 ($p=0,02$). Επίσης περισσότεροι ήταν και οι καρδιαγγειακοί θάνατοι στην πρώτη ομάδα καθώς και τα καρδιαγγειακά επεισόδια ($p=0,04$ και $p<0,001$ αντίστοιχα). Φαίνεται ότι οι υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΣΔ2 ωφελούνται από την πολυπαραγοντική αντιμετώπιση και μειώνουν τόσο τις αγγειακές επιπλοκές όσο και τους θανάτους από κάθε αιτία και ειδικότερα τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), που δημοσιεύθηκαν στο N Eng J Med τον Ιούνιο του 2008, δυστυχώς δεν ήταν το ίδιο ενθαρρυντικά²². Στην τυχαιοποιημένη αυτή μελέτη συμμετείχαν 10.251 ασθενείς με ΣΔ2 και μέση τιμή HbA_{1c} 8,1%. Το 35% των ασθενών είχε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Οι μισοί σχεδόν ασθενείς αποτέλεσαν την ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής που είχε στόχο HbA_{1c} <6% και οι υπόλοιποι με τη συνήθη αγωγή είχαν στόχο HbA_{1c} 7-7,9%. Το μη αναμενόμενο γεγονός του υψηλότερου ποσοστού θανάτων στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής -257 έναντι 203 στην ομάδα της συνήθους αγωγής- οδήγησε σε πρόωπη διακοπή της μελέτης μετά από 3,5 χρόνια από την έναρξή της. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, διαπιστώθηκε σχετική αύξηση του ποσοστού των θανάτων 22% και απόλυτη αύξηση 1% στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής σε σχέση με την ομάδα της συνήθους αγωγής. Η αιτία των μη αναμενόμενων θανάτων παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον και θα αναλυθεί σε μεταγενέστερες μελέτες. Ενδεχομένως η μεγαλύτερη αύξηση του βάρους, η μεγαλύτερη χρήση θειαζολιδινεδιονών (92% έναντι 58%) αλλά και οι περισσότεροι συνδυασμοί φαρμάκων στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής αποτελούν πιθανές αιτίες της αυξημένης θνητότητας και είναι προς διερεύνηση.

Συγχρόνως με την ACCORD δημοσιεύθηκε και η μελέτη ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modi-

fied Release Controlled Evaluation)²³. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 11.140 άτομα με ΣΔ2, που έλαβαν είτε εντατικό σχήμα που συμπεριλάμβανε τη γλικλαζίδη ελεγχόμενης αποδέσμευσης είτε συνήθη υπογλυκαιμική αγωγή. Σκοπός της εντατικής αγωγής ήταν HbA_{1c} <6,5% και στα 5 χρόνια διάρκειας της μελέτης εκτιμήθηκαν οι μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές. Διαπιστώθηκε 10% σχετική μείωση του συνόλου των επιπλοκών, που οφειλόταν κατά κύριο λόγο στην κατά 21% σχετική μείωση της νεφροπάθειας, ενώ τα μακροαγγειακά επεισόδια δεν μειώθηκαν.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών ACCORD και ADVANCE αλλά και της παλαιότερης μελέτης UKPDS, φαίνεται ότι η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στη μακροαγγειοπάθεια, τουλάχιστον κατά τα πρώτα χρόνια της θεραπευτικής αντιμετώπισης, είναι ελάχιστη. Ο στόχος HbA_{1c} <7% είναι ρεαλιστικός και δεν απαιτούνται αυστηρότεροι γλυκαιμικοί στόχοι. Αντίθετα φαίνεται ότι είναι περισσότερο σημαντική η μείωση της ΑΠ, της υπερχοληστερόλαιας και η χορήγηση της ασπιρίνης στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μελέτη GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) είναι μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη δευτερογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η atorvastatin οδήγησε σε μείωση της LDL <100 mg/dl και σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας²⁴⁻²⁷. Το πλεονέκτημα αυτό παρατηρήθηκε και στην υποομάδα των ατόμων με ΣΔ²⁵. Δύο χρόνια μετά τη δημοσίευση της μελέτης σε δύο μετα-αναλύσεις εκτιμήθηκαν η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού στατίνης-ασπιρίνης και στατίνης-α.MEA σε σχέση με τη μόνη χορήγηση ενός εκάστου παράγοντα^{28,29}. Από τους 1.600 ασθενείς που συμμετείχαν συνολικά στη μελέτη, 880 (55%) ήταν σε αγωγή με στατίνη και 720 (45%) όχι, ενώ 1.386 (87%) έπαιρναν ασπιρίνη (μέση δόση 111 mg την ημέρα) και 209 (13%) όχι. Η ομάδα Α (787 άτομα) έπαιρνε στατίνη και ασπιρίνη, η ομάδα Β (93 άτομα) έπαιρνε μόνο στατίνη, η ομάδα Γ (599 άτομα) έπαιρνε μόνο ασπιρίνη και η ομάδα Δ (121 άτομα) δεν έπαιρνε ούτε στατίνη ούτε ασπιρίνη. Κατά τη διάρκεια 3 χρόνων παρακολούθησης συνέβησαν 292 καρδιαγγειακά επεισόδια. Από αυτά 12% συνέβησαν στην ομάδα Α, 15% στην ομάδα Β, 24% στην ομάδα Γ και 35% στην ομάδα Δ. Ο συνολικός αριθμός καρδιαγγειακών επεισοδίων

στη συνδυαστική ομάδα μονοθεραπείας (B και Γ) ήταν 23%. Η μείωση του σχετικού κινδύνου RRR στην ομάδα A σε σχέση με την ομάδα B ήταν 24% ($p=0,1912$), A σε σχέση με Γ ήταν 51% ($p<0,0001$), A σε σχέση με B και Γ ήταν 49% ($p<0,0001$) και A σε σχέση με Δ ήταν 71% ($p<0,0001$). Επίσης B έναντι Γ ήταν 36% ($p=0,0431$), B έναντι Δ ήταν 67% ($p=0,0012$) και Γ έναντι Δ ήταν 35% ($p=0,0084$) (Πίν. 3). Τα αποτελέσματα της GREACE συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης 5 τυχαιοποιημένων μελετών του Hennekens που δημοσιεύθηκε το 2004³⁰. Στη μετα-ανάλυση αυτή διαπιστώθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου RRR για θανατηφόρα και μη εμφράγματα του μυοκαρδίου 31% για την ομάδα πραβαστατίνης 40 mg και ασπιρίνης έναντι της ομάδας της ασπιρίνης μόνης και 26% έναντι της ομάδας της πραβαστατίνης μόνης.

Φαίνεται ότι η υπερχοληστερολαιμία αυξάνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και επηρεάζει ρεολογικούς και ινωδολυτικούς παράγοντες³¹⁻³³. Ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ρυθμίζουν προς τα πάνω το διαλυτό σύστημα CD40L που συμμετέχει στη φλεγμονή και στην προθρομβωτική διάθεση αυτών των ασθενών. Οι στατίνες ρυθμίζουν προς τα κάτω το διαλυτό CD40L³⁴⁻³⁷. Η διακοπή της αγωγής με στατίνη σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Η ατορβαστατίνη βελτιώνει την ινωδολυτική δραστηριότητα³⁸. Διαπιστώνονται λοιπόν αρκετοί συσχετισμοί και αλληλεπιδράσεις μεταξύ πήξης-ινωδολύσης και λιπιδαιμικού προφίλ, που φαίνεται ότι επηρεάζονται από τη λιπιδαιμική αγωγή. Έτσι άλλωστε ερμηνεύεται η συνεργική δράση στατίνης και ασπιρίνης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα

της μετα-ανάλυσης της GREACE για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης χορήγησης στατίνης και α-MEA²⁹. Από τα 1.600 άτομα της μελέτης το 52% ήταν σε αγωγή με α-MEA και το 48% όχι. Η ομάδα A ήταν σε αγωγή με συνδυασμό στατίνης και α-MEA, η ομάδα B ήταν σε στατίνη μόνον, η ομάδα Γ ήταν σε α-MEA και η ομάδα Δ δεν έπαιρνε ούτε στατίνη ούτε α-MEA. Κατά τη διάρκεια των 3 χρόνων παρακολούθησης των ασθενών συνέβησαν 292 καρδιαγγειακά επεισόδια. Από αυτά το 10% συνέβη στην ομάδα A, 14,5% στην ομάδα B, 24,5% στην ομάδα Γ και 27% στην ομάδα Δ. Η μείωση του σχετικού κινδύνου στην ομάδα A ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με όλες τις υπόλοιπες ομάδες (Πίν. 4).

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν συνεργική δράση στατίνης και α-MEA. Τόσο οι στατίνες όσο και οι α-MEA φαίνεται ότι παρουσιάζουν ευνοϊκές πλειοτροπικές δράσεις σε αιμοστατικούς και ρεολογικούς παράγοντες και βελτιώνουν την ενδοθηλιακή βλάβη. Επιπλέον στη συγκεκριμένη μελέτη η χορήγηση στατίνης οδήγησε σε μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η ανάγκη για συνολική αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στα άτομα με ΣΔ φαίνεται σήμερα επιτακτική. Πέραν από τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις δεν θα πρέπει να υποτιμώνται η διακοπή του καπνίσματος, η σωματική άσκηση και η υγιεινή διατροφή. Έτσι μία ασφαλέστερη, οικονομικότερη και πιο εύγευστη πρόταση αποτελεί αυτή του “polymeal” που δημοσιεύθηκε το 2004 στο BMJ³⁹. Η κατανάλωση του “polymeal” οδήγησε σε αύξηση κατά 6,6 του συνολικού προσδόκιμου επιβίωσης και σε 9,0 περισσό-

Πίνακας 3. Μείωση του ΚΑ κινδύνου με τη χορήγηση στατίνης και ασπιρίνης

Ομάδα*	RRR (95% CI)	p
A έναντι B	-24% (-55 / 21%)	0,1912
A έναντι Γ	-51% (-71 / -38%)	<0,0001
A έναντι B+Γ	-49% (-60 / -35%)	<0,0001
A έναντι Δ	-71% (-76 / -55%)	<0,0001
B έναντι Γ	-36% (-61 / -7%)	0,0431
B έναντι Δ	-67% (-57 / -36%)	0,0012
Γ έναντι Δ	-35% (-49 / -11%)	0,0084

* Ομάδα A: στατίνη + ασπιρίνη

Ομάδα B: στατίνη

Ομάδα Γ: ασπιρίνη

Ομάδα Δ: χωρίς αγωγή

Athyros et al. Platelets, March 2005; 16(2): 65-7

Πίνακας 4. Μείωση του ΚΑ κινδύνου με τη χορήγηση α-MEA και στατίνης

Ομάδα*	RRR (95% CI)	p
A έναντι B	-31% (-48 / -6%)	0,01
A έναντι Γ	-59% (-72 / -48%)	<0,0001
A έναντι Δ	-63% (-74 / -51%)	<0,0001
B έναντι Γ	-42% (-48 / -19%)	0,0001
B έναντι Δ	-50% (-65 / -36%)	<0,0001
Γ έναντι Δ	-9% (-27 / -10%)	0,1

* Ομάδα A: στατίνη + α-MEA

Ομάδα B: στατίνη

Ομάδα Γ: α-MEA

Ομάδα Δ: χωρίς αγωγή

Athyros et al. Journal of Human Hypertension, July 2004; 18: 781-788

τερα χρόνια χωρίς καρδιαγγειακά επεισόδια στους άνδρες (για τις γυναίκες ήταν 4,8 και 8,1 αντίστοιχα).

Οι παράγοντες κινδύνου στις δυτικές κοινωνίες είναι απειλητικοί για όλους, ιδιαίτερα για τα άτομα με ΣΔ.

Απαιτείται συνολική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακού επεισοδίου, χωρίς αγωγή, έχουν αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα ~5%/έτος και το 50% των καρδιαγγειακών θανάτων συμβαίνει σε άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Εάν ληφθεί υπ' όψιν ότι ο ΣΔ αποτελεί ισοδύναμο καρδιαγγειακής νόσου, τότε γίνεται αντιληπτό το μέγεθος του προβλήματος και η επιτακτική ανάγκη αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου στα άτομα αυτά.

Δυστυχώς, 30%-50% των φαρμακευτικών αγωγών αποτυγχάνει στην επίτευξη του επιθυμητού στόχου, γενικά στους ασθενείς με χρόνιες παθήσεις. Ο σημαντικότερος ίσως λόγος γι' αυτήν την αποτυχία είναι η ανάγκη για λήψη πολλών δισκίων καθημερινά και η πτωχή συμμόρφωση των ασθενών. Υπολογίζεται ότι 50% των ασθενών διακόπτει την αγωγή του τον πρώτο χρόνο και ένα επιπλέον ποσοστό 35% διακόπτει μετά από 2 χρόνια.

Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η φαρμακευτική αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου είναι αναγκαία και αποτελεσματική, ανεξάρτητα από τις βασικές τιμές. Ίσως τελικά δεν έχει μεγάλη σημασία η μέτρηση των τιμών, π.χ., της χοληστερίνης και της ΑΠ και η εν συνεχεία χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, εφόσον και μόνον όταν οι τιμές βρίσκονται στο φάσμα των λεγόμενων "παθολογικών τιμών".

Είναι γεγονός ότι στην περίπτωση των έτοιμων συνδυασμών φαρμάκων δεν δίνεται η δυνατότητα αυξομείωσης της δόσης σε κάθε συστατικό ξεχωριστά. Ακόμη δεν είναι δυνατή η διακοπή ενός συστατικού εξαιτίας ανεπιθύμητης ενέργειας που οφείλεται στο συγκεκριμένο συστατικό. Μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση στο μέλλον θα ήταν η παρασκευή αρκετών τύπων πολυδισκίων, σε κάποια από τα οποία θα έλειπε μία φαρμακευτική ουσία, για την οποία θα υπήρχε αντένδειξη για κάποια άτομα, ενώ η ίδια φαρμακευτική ουσία θα υπήρχε σε διαφορετικές δόσεις.

Σχετικά με το κόστος, φαίνεται ότι δεν θα είναι μεγάλο, γιατί μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρωτότυπες δραστικές ουσίες (generics). Έτσι δεν τίθεται θέμα "πατέντας" για την ατενολόλη, την εναλαπρίλη, τη χλωροθειαζίδη, το φολικό οξύ, την

ασπιρίνη και από το 2003 για τη σιμβαστατίνη. Από την άλλη μεριά υπάρχουν ήδη μεγάλες κλινικές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των επιμέρους συστατικών του πολυδισκίου. Θα απαιτηθούν βέβαια, προκειμένου ένα poly pill να πάρει τη σχετική άδεια κυκλοφορίας, μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής συμπεριφοράς του πολυδισκίου, ενώ μακροπρόθεσμες μελέτες επιβίωσης και νοσηρότητας θα επιβεβαιώνουν τη σπουδαιότητα και την πραγματική αξία του πολυδισκίου.

Ο ΣΔ αποτελεί ισοδύναμο καρδιαγγειακής νόσου και τα άτομα με ΣΔ απαιτούν πολυπαραγοντική προσέγγιση γιατί αποτελούν ιδανικούς υποψηφίους για καρδιαγγειακό επεισόδιο. Αν ληφθεί υπόψη ότι το 96% των καρδιαγγειακών θανάτων συμβαίνει σε άτομα >55 ετών, τότε θα έπρεπε το πολυδισκίο να συστήνεται σε όλα τα άτομα με ΣΔ >55 ετών.

Abstract

Kazakos K. Multifactorial treatment of cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus. *Helveta Diabetol Chron* 2008; 2: 130-137.

There is clear evidence that diabetic patients constitute a group at high cardiovascular risk. As a number of modifiable risk factors, including hypertension, dyslipidaemia, platelet function, commonly co-exist, high-risk diabetic patients may well benefit from a combination of aspirin, antihypertensive agents and lipid-lowering drugs. Unfortunately a lot of patients discontinue their medication after 1-2 years. Although it is generally accepted that reducing the pill burden improves adherence and compliance to therapy, very few data are available to support this theory. A poly-pill would be expected to help diabetic patients with multiple risk factors, considerably. The multifactorial intervention in patients with diabetes mellitus seems to be a rational approach which helps to improve the prognosis of these patients.

Βιβλιογραφία

1. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes on ischemic heart disease, stroke and death: a population-based study of 13000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch. Intern. Med* 2004; 164: 1422-1426.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12yr cardiovascular mortality for men screened in Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
3. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et AL. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction:

- the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
 5. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et Al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
 6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 7. *Idem*. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
 8. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2007; 30: 162-172.
 9. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
 10. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
 11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS Investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
 12. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820-825.
 13. FIELD Study Investigators: The need for a large-scale trial of fibrate therapy in diabetes: the rationale and design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Cardiovasc Diabetol* 2004; 3: 9.
 14. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-1109.
 15. Schuster S, Koch A, Burczyk U, Schiele R, Wagner S, Zahn R, Glunz HG, Heinrich F, Stuby K, Berg G, Voigtlander T, Gieseler U, Jakob M, Hauptmann P, Senges J. Early treatment of acute myocardial infarct: implementation of therapy guidelines in routine clinical practice, MITRA pilot phase. *Z Kardiol* 1997; 86: 273-283.
 16. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, Kadri Z, Genes N, Lablanche JM, Blanchard D, Vaur L, Clerson P, Gueret P. USIC 2000 Investigators. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J* 2005; 150: 1147-1153.
 17. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC. Adherence with concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Circulation* 2003; 108: IV-757.
 18. Schwartz JS, McLaughlin T, Griffiths D, Arnold A, Pettitt D. Adherence to chronic therapy among patients treated for hypertension, dyslipidaemia, or both. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 526.
 19. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-1428.
 20. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
 21. Peter Gode, M.D., Henrik Lund-Andersen, M.D., Hans-Henrik Parving, M.D., Oluf Pedersen, M.D. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 588-591.
 22. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
 23. The ADVANCE Collaborative Group, Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
 24. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Demitriadis DS, Kontopoulos AG. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goals versus usual care in secondary Coronary Heart Disease prevention: The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220-228.
 25. Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Didangelos TP, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Mikhailidis DP. GREACE Study Collaborative Group. Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus: A subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Angiology* 2003; 54: 679-690.
 26. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease: A subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *J Clin Pathol* 2004; 57: 728-734.
 27. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Milionis HJ, Mikhailidis DP. GREACE Study Collaborative Group. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: A subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study.

- dy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 589-599.
28. *Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Symeonidis AN, Kakafika AI, Daskalopoulou SS, Elisaf M.* Effect of statins and aspirin alone and in combination on clinical outcome in dyslipidaemic patients with coronary heart disease: A subgroup analysis of the GREACE Study. *Platelets*, 2005; 16(2): 65-71.
29. *Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Symeonidis AN, Elisaf M.* Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease: the GREACE Study Collaborative Group. *Journal of Human Hypertension*, 2004; 18: 781-788.
30. *Hennekens CH, Sacks FM, Tonkin A, Jukema JW, Byington RP, Pitt B, Berry DA, Berry SM, Ford NF, Walker AJ, Natarajan K, Sheng-Lin C, Fiedorek FT, Belder R.* Additive benefits of pravastatin and aspirin to decrease risks of cardiovascular disease: randomized and observational comparisons of secondary prevention trials and their metaanalyses. *Arch Intern Med* 2004; 164: 40-44.
31. *Milionis HJ, Elisaf MS, Mikhailidis DP.* The effects of lipid-regulating therapy on haemostatic parameters. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2425-2443.
32. *Szczeklik A, Musial J, Undas A, Swadzba J, Gora PF, Piwowarska W, Duplaga M.* Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1996; 16: 948-954.
33. *Rosenson RS, Lowe GD.* Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998; 140: 171-180.
34. *Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, Di Febbo C, Nutini M, Fazio M, Falco A, Cuccurullo F, Davi G.* Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation* 2002; 106: 399-402.
35. *Garlichs CD, John S, Schmeisser A, Eskafi S, Stumpf C, Karl M, Goppelt-Strube M, Schmieder R, Daniel WG.* Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD 154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 104: 2395-2400.
36. *Hwang YS, Tsai WC, Lu YH, Lin CC, Chen YF.* Effect of atorvastatin on the expression of CD40 ligand and P-selectin on platelets in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 364-366.
37. *Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Sasiela WJ, Szarek M, Ganz P, Libby P.* Myocardial Ischemia; Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* 2004; 110: 386-391.
38. *Atalar E, Ozmen F, Haznedaroglu I, Acil T, Ozer N, Ovunc K, Aksoyek S, Kes S.* Effects of short-term atorvastatin treatment on global fibrinolytic capacity, and sL-selectin and sFas levels in hyperlipidaemic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2002; 84: 227-231.
39. *Oscar H Franco, Luc Bonneux, Chris de Laet, Anna Peeters, Ewout W Steyerberg Johan P. Mackenbach,* The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ*, 2004; 329: 1447-1450.

Λέξεις-κλειδιά:

Συνδυασμοί θεραπείας
Πολυδισκίο

Key-words:

Combination treatment
Polypil