

MÁRK LÁSZLÓ DR.¹, PARAGH GYÖRGY DR.², PADOS GYULA DR.³,
ZÁMOLYI KÁROLY DR.⁴, OFNER PÉTER DR.⁵

¹Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

²Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen; ³Szent Imre Kórház, IV. Belgyógyászat,

Önálló Lipid Részleg, Budapest; ⁴Bajcsy-Zsilinszky Kórház, IV. Belgyógyászat-Kardiológia, Budapest

⁵Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

LIPIDOLÓGIAI CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE, AVAGY A MAGYAR VALÓSÁG – ÚJABB EREDMÉNYEK A REALITY STUDY-BÓL

A MAGYAR KARDIOLÓGUSOK TÁRSASÁGA ÉGISZE ALATT ELVÉGZETT REALITY-VIZSGÁLAT CÉLJA ANNAK ELEMZÉSE VOLT, HOGY A HOSSZÚ TÁVON LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSBEN RÉSZESÜLŐ BETEGEKNEK MILYEN A RIZIKÓSTÁTUSUK, MILYEN ARÁNYBAN ÉRIK EL A CÉLÉRTÉKEKET. A 2004 JANUÁRJÁBAN ÉS FEBRUÁRJÁBAN ELVÉGZETT VIZSGÁLATUNKBAN HÁZIORVOSOK ÉS SPECIALISTÁK (KARDIOLÓGUSOK VAGY LIPIDOLÓGUSOK) KÖRÉBEN KÉRDŐÍV SEGÍTSÉGÉVEL KÉRDEZTÜNK RÁ A RENDELÉSEN EGYMÁST KÖVETŐEN MEGJELENT, LEGALÁBB EGY ÉVE LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSBEN RÉSZESÜLŐ ORVOSOKNÉNT 10 BETEG RIZIKÓFAKTORAIRA ÉS AZ EREDMÉNYEK ISMERETÉBEN TERVEZETT TOVÁBBI TEENDŐKRE. A MAGYAR TERÁPIÁS KONSZENZUS KONFERENCIA ÁLTAL KITŪZÖTT LDL-CÉLÉRTÉKEKET A CSALÁDORVOSOK 22, A SPECIALISTÁK 27, ÁTLAGOSAN A BETEGEK 24%-ÁBAN ÉRTÉK EL. A SZÜKSÉGES SZINTET EL NEM ÉRŐ BETEGEK ESETÉBEN KEZELŐORVOSUK 54%-BAN ÚGY FOLYTATJA A KEZELÉST, HOGY AZ ADAGOKON NEM VÁLTOZTAT, AMI AZT JELENTI, HOGY EZEN BETEGEK ESETÉBEN AZ ORVOSOK LEMONDANAK A CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉRŐL ÉS AZ EZZEL ELÉRHETŐ HASZONRÓL. AHOLO VÁLTOZTATÁST TERVEZNEK, 61%-BAN DÓZISEMELÉSRE, 31%-BAN GYÓGYSZERVÁLTÁSRA, 14%-BAN KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁRA GONDOLNAK (BETEGENKÉNT TÖBB LEHETŐSÉG KÖZÜL IS LEHETETT VÁLASZTANI). MIVEL A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSBEN RÉSZESÜLŐ BETEGEK CSAK NEGYEDÉBEN ÉRTÉK EL A CÉLÉRTÉKEKET, AZ ILYEN JELLEGŰ TERÁPIA EGRE SZÉLESEBB KÖRBE TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSÁVAL PÁRHUZAMOSAN TOVÁBBI ERŐFESZÍTÉSEK KELL TENNI ANNAK ÉRDEKÉBEN, HOGY A GYÓGYSZEREK ADAGJÁNAK EMELÉSÉVEL VAGY KOMBINÁLÁSSAL ELÉRJÜK AZ IRÁNYELVEK ÁLTAL ELŐÍRT SZINTEKET.

KULCSSZAVAK: PREVENCIÓ, LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS, KOLESZTERIN-CÉLÉRTÉKEK

ACHIEVING THE TARGET LIPID LEVELS IN THE REAL LIFE IN HUNGARY. NEW RESULTS FROM THE REALITY STUDY. THE AIM OF THE HUNGARIAN REALITY STUDY WAS TO ANALYZE THE RISK STATUS OF PATIENTS RECEIVING LONG TERM LIPID LOWERING THERAPY, AND THE RATE OF ACHIEVEMENT OF TARGET LEVELS IN A MULTICENTER TRIAL. THE INVESTIGATION WAS PERFORMED IN JANUARY AND FEBRUARY OF 2004 INVOLVING GENERAL PRACTITIONERS AND SPECIALISTS (CARDIOLOGISTS, LIPIDOLOGISTS). APPLYING A QUESTIONNAIRE WE ASKED FOR RISK FACTORS AND THE FURTHER IMPLEMENTATIONS IN THE KNOWLEDGE OF RESULTS OF EACH DOCTOR'S 10 CONSECUTIVE PATIENTS OF RECEIVING LIPID LOWERING THERAPY FOR AT LEAST ONE YEAR. LDL TARGET LEVELS ACCEPTED BY THE HUNGARIAN THERAPEUTIC CONSENSUS CONFERENCE WAS ACHIEVED BY 22% OF GP'S PATIENTS AND 27% OF SPECIALISTS' ONES, AVERAGELY THE 24% OF PATIENTS. IN 54% OF PATIENTS NOT ACHIEVING TARGET LEVEL THE DOCTORS CONTINUE THE THERAPY WITHOUT ANY MODIFICATION, WHICH MEANS THAT THEY GIVE UP REACHING THE LEVELS DEFINED IN GUIDELINES AND THEIR BENEFITS IN THESE PATIENTS. CONSIDERING THERAPY MODIFICATION, THE DOCTORS INTENDED A DOSE INCREASE IN 61%, CHANGE OF DRUG IN 31%, AND COMBINATION THERAPY IN 14% OF CASES. WHILE ONLY A QUARTER OF PATIENTS RECEIVING LIPID LOWERING TREATMENT ACHIEVED THE TARGET LEVELS, ALONG WITH WIDE SPREADING OF THIS KIND OF THERAPY FURTHER EFFORTS SHOULD BE MADE IN ORDER TO ACHIEVE THE LEVELS DEFINED IN GUIDELINES WITH DOSE INCREASE OR COMBINATION OF APPROPRIATE DRUGS.

KEYWORDS: PREVENTION, LIPID LOWERING THERAPY, CHOLESTEROL TARGET LEVELS

A preventív kardiológia nagy eredménye a megelőzés elveinek megfogalmazása, elfogadtatása és széles körű elterjesztése. Ezen belül nagy jelentőségű a lipidcélértékek definiálása, amelyek jelenleg az összkoleszterinszintet nézve primer prevencióban 5,0 mmol/l, szekunderben 4,5 mmol/l, az LDL-koleszterin esetében pedig 3,0, illetve 2,5 mmol/l. Az irányelvek szerint betegeink kezelésekor ezeket a szinteket kell elérnünk (1). Tény viszont az is, hogy az újabb klinikai végpontú vizsgálatok eredményei alapján megfogalmazásra került a National Cholesterol Education Program ATP-III legújabb revíziójában egy igen magas kockázatú beteg kategória, melyben az LDL-koleszterin célérték 1,8 mmol/l (2).

Ahhoz, hogy betegeink minél nagyobb aránya érje el az ajánlott lipidszinteket, fontos lehet annak ismerete, hogy mi a jelenlegi helyzet ezen a téren. Ennek felmérése érdekében történt 2004 januárjában a Magyar Kardiológusok Társasága kezdeményezésére a Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy nemzetközi vizsgálat sorozat mintájára a magyarországi REALITY-vizsgálat (3).

BETEGEK ÉS MÓDSZER

A vizsgálatunkban 30 családorvos és 14 specialista (kardiológus vagy lipidológus) 10–10 egymást követő beteg vett részt, akik legalább egy éve részesültek lipidcsökkentő kezelésben. A háziorvosok kiválasztása országos szinten egy rétegzett randomizációs módszerrel történt. Az adatgyűjtést kérdőív segítségével végeztük, melyben rögzítésre került a kezelés megkezdésekor, illetve a vizsgálat időpontjában talált laboratóriumi és rizikóstatus, valamint a tervezett további kezelés. 440 beteg adatait dolgoztuk fel, 300 a családorvosok, 140 a specialisták kezelése alatt állt. A 213 férfi és 227 nő átlagos életkora $61,6 \pm 10,3$ évnek bizonyult (1. táblázat). A rizikóbesorolást a magyar Terápiás Konszenzus Konferencia irányelvei szerint végeztük el. Az alacsony esetszám miatt a kis és közepes kockázatú csoportokat összevontuk. A részt vevők 83%-a a nagykockázatú csoportba tartozott, túlnyomó többségük (77%) szekunder prevenció okból állt kezelés alatt.

1. TÁBLÁZAT: A NEMI ARÁNY, AZ ÁTLAGOS ÉLETKOR, A DOHÁNYZÁSI ÁLLAPOT ÉS A KOCKÁZAT MÉRTEKÉNEK MEGOSZLÁSA A VIZSGÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

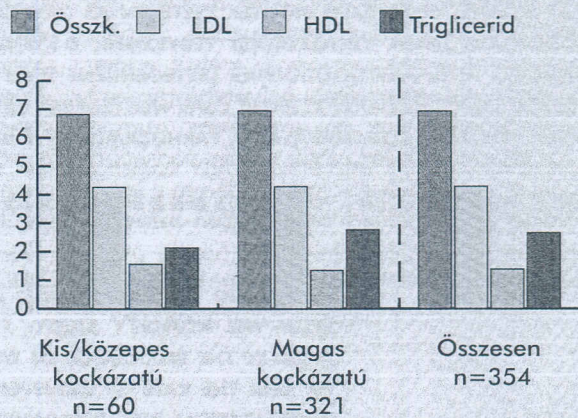
	HÁZIORVOSOK BETEGEI	SPECIALISTÁK BETEGEI	ÖSSZES BETEG
NEM: N (%)			
FÉRFIAK	133 (44%)	80 (57%)	213 (48%)
NŐK	167 (56%)	60 (43%)	227 (52%)
ÉLETKOR			
ÉV ± SD	62,0 ± 10,6	60,8 ± 9,8	61,6 ± 10,3
DOHÁNYZÁSI ÁLLAPOT: N (%)			
A KEZELÉS MEGKEZDÉSEKOR			
DOHÁNYZÓK	76 (25%)	37 (26%)	113 (26%)
NEMDOHÁNYZÓK	224 (75%)	103 (74%)	327 (74%)
JELELEG			
DOHÁNYZÓK	52 (17%)	25 (18%)	77 (18%)
NEMDOHÁNYZÓK	248 (83%)	115 (82%)	363 (82%)
KOCKÁZAT MÉRTEKE: N (%)			
KIS/KÖZEPES KOCKÁZATÚ	54 (18%)	19 (13%)	73 (17%)
NAGYKOCKÁZATÚ	246 (82%)	121 (87%)	367 (83%)

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

Az 1. ábrán az átlagos lipidszintek értéke látható a lipidcsökkentő elkezde-

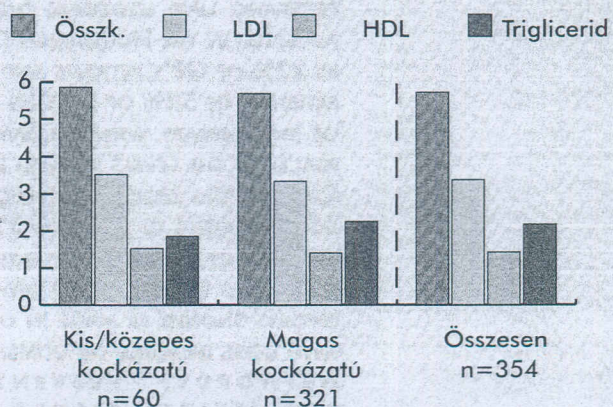
sekor (ami a felmérés előtt legalább egy évvel volt). A 2. ábra a felmérés idején ábrázolja ugyanezen paramétereket, a 3. ábra pedig a változások mértékét tünteti fel. A kis/közepes ve-

1. ÁBRA: ÁTLAGOS LIPIDSZINTEK KOCKÁZATI CSOPORTONKÉNT (MMOL/L) – A KIINDULÓ HELYZET.



A kezdeti összkoleszterinszint orvoscsoportonként szignifikánsan eltér $p < 0,05$

2. ÁBRA: ÁTLAGOS LIPIDSZINTEK KOCKÁZATI CSOPORTONKÉNT (MMOL/L) – A VIZSGÁLAT IDŐPONTJÁBAN

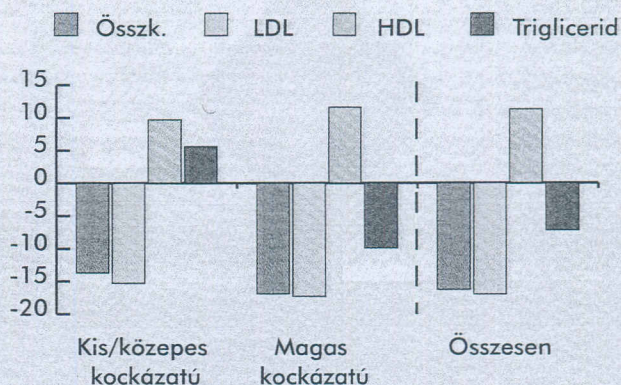


szélyzettségű csoportban a lipid-csökkentő kezelés elindításához képest 13,7%-os összkoleszterinszint csökkenés történt de az 5 mmol/l célérték eléréséig még további 14,7%-ra lett volna szükség. A nagy veszélyzettségű populációban 16,9% volt az elért csökkenés, és a 4,5 mmol/l eléréséig még átlagosan 20,9%-ra lenne szükség. Ha elfogadjuk Gould statinnal végzett nagy klinikai vizsgálatok meta-analízise alapján történt megállapítását, hogy 10% összkoleszterinszint csökkenés az ISZB-mortalitást 15, az összmortalitást 11%-kal csökkenti (4), akkor könnyen kiszámítható, hogy a célértékek eléréséig a kis/közepes csoportban szükséges 14,7% összkoleszterin-csökkenés elmaradásával 22,1% ISZB- és 16,2% összmortalitás-csökkenéstől, a 20,9%-os összkoleszterin-csökkenés elmaradásával a nagy veszélyzettségűek esetében pedig 31,4%-os ISZB és 23,0%-os összmortalitás-csökkenéstől fosztjuk meg a betegeinket.

A REALITY-vizsgálat legfontosabb célja annak megállapítása volt, hogy milyen arányban érik el a betegek a lipid-célértékeket. A 4. ábra azt mutatja be, hogy a házi orvosok, illetve a kardiológusok és lipidológusok körében a betegek hány százalékának volt az összkoleszterin-célértéke az előírt szinten. A specialisták 26,4%-os aránya szignifikánsan jobb, mint a házi orvosok körében tapasztalt 18,7%, de mindegyik igen alacsonynak minősíthető. Az 5. ábra külön mutatja be a kis/közepes kockázatúak és külön a nagy kockázatúak körében a célértékek elérésének arányát. Ezek között nem volt lényeges különbség, pedig az utóbbiak között még sokkal fontosabb volna a megfelelő koleszterinszint. Az LDL-koleszterin tekintetében az arányok az összkoleszterinszinthez hasonlóknak bizonyultak.

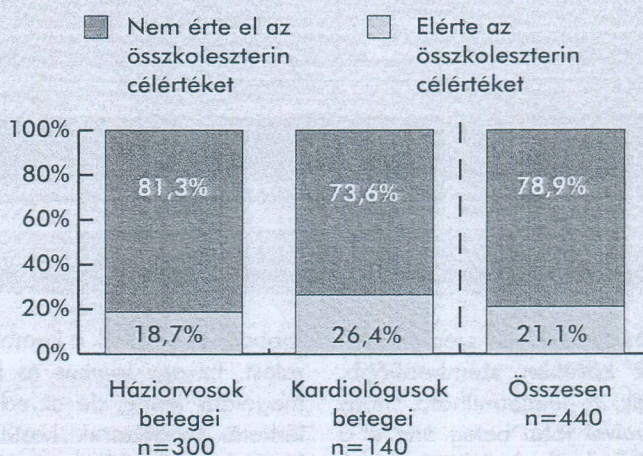
A vizsgálatban a kollégáinkat megkérdeztük arról is, hogy miként szeretnék folytatni a betegek kezelését azon betegek körében, akik nem érték el a célértékeket. A további szándékok alakulását mutatja be a 6. ábra. Arra a kérdésre, hogy módosít-e a kezelésen 54%-ban nem volt a válasz. Ez egy rendkívül elszomorító adat, hiszen ezen betegek esetében tulajdonképpen lemondtak egy jelentős kockázatjavító lehetőségről. Ahol igennel választottak, több variációt is meg lehetett

3. ÁBRA: A LIPIDSZINTEK SZÁZALÉKOS VÁLTOZÁSAINAK ÁTLAGAI KOCKÁZATI CSOPORTONKÉNT – KILINDULÓ ÉS JELENLEGI HELYZETBŐL SZÁMOLVA



Az összkoleszterinszint változás kockázati csoportonként eltér $p < 0,05$

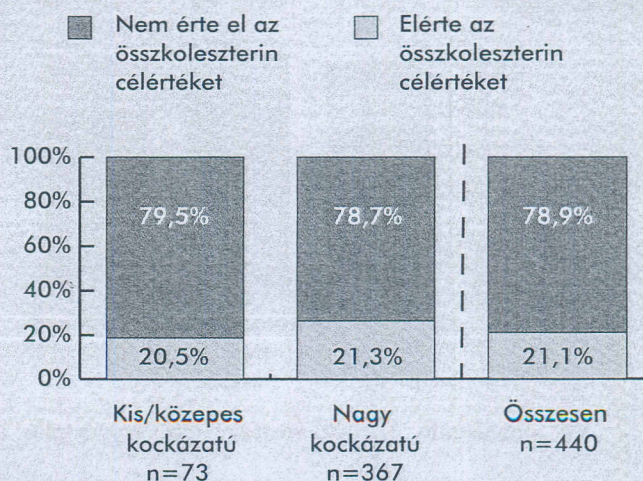
4. ÁBRA: ÖSSZKOLESZTERIN-CÉLÉRTÉKET ELÉRŐ BETEGEK ARÁNYA, KEZELŐORVOS SZERINT

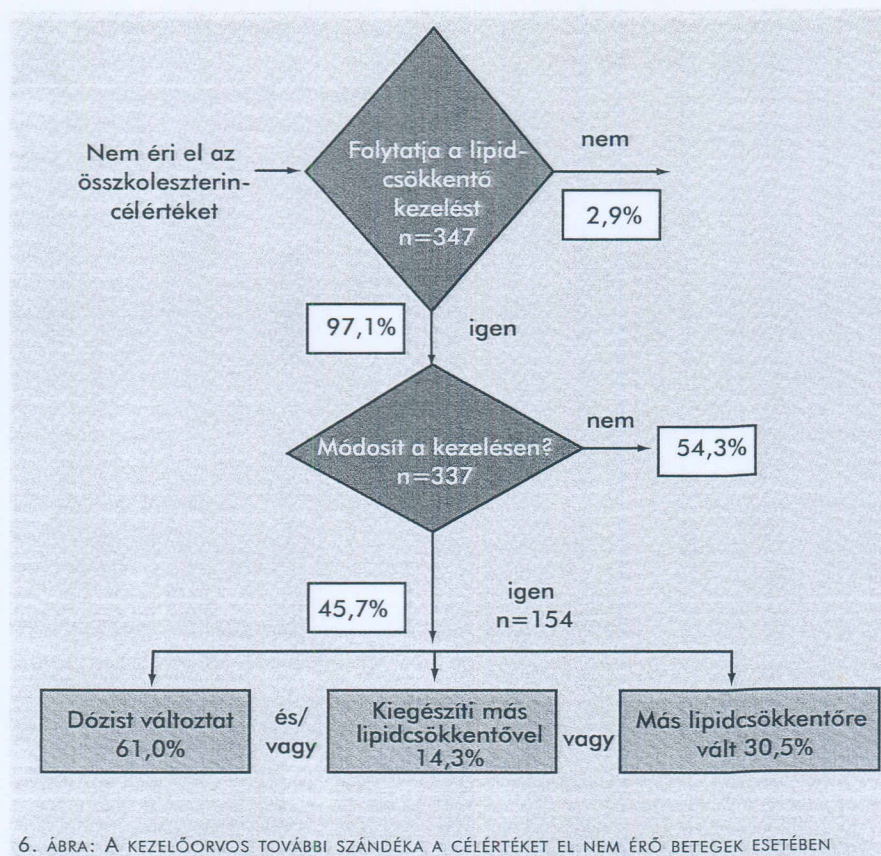


jelölni arra, hogy milyen módosítást terveznek. Itt a legtöbben a dózisémelést választották. A 7. ábra azt mutatja meg, hogy az antilipémiás kezelés elkezdése óta a felmérés idejéig hogyan alakult a simvastatin, az atorvastatin és a fluvastatin átlagos dózisainak titrálása, és hogy mennyi a tervezett adag. A betegek túlnyomó többsége

simvastatint szedett, különösen a kardiológusok/lipidológusok betegek. A dózisok emelésével, jól ismert, hogy nő a nemkívánatos hatások előfordulási aránya. A gyógyszeres terápia másik változtatási lehetősége a kombinálás lenne. A 8. ábra bemutatja, hogy milyen lipidcsökkentőket adtak a kollégáink a felmérés időpontjában. A

5. ÁBRA: ÖSSZKOLESZTERIN-CÉLÉRTÉKET ELÉRŐ BETEGEK ARÁNYA, A KOCKÁZAT FÜGGVÉNYÉBEN



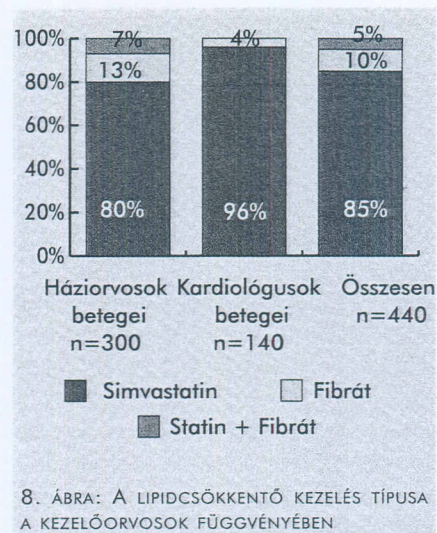
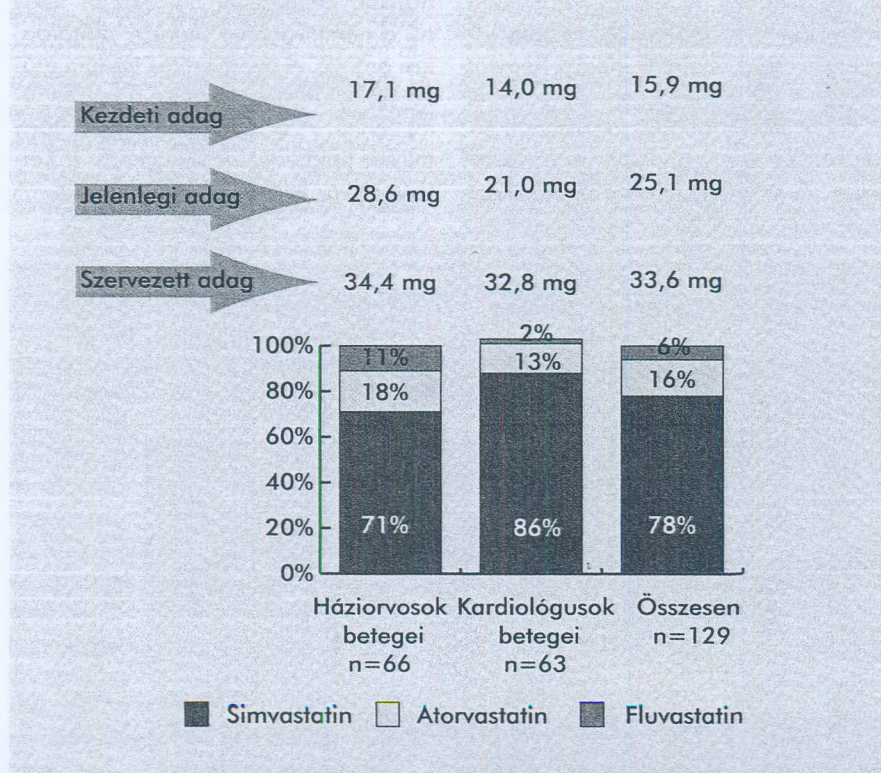


6. ÁBRA: A KEZELŐORVOS TOVÁBBI SZÁNDÉKA A CÉLÉRTÉKET EL NEM ÉRŐ BETEGEK ESETÉBEN

betegek többsége statint szedett, ez a specialisták körében szembeötlőbb. Talán ennek is tulajdonítható, hogy náluk valamivel több beteg érte el a célértéket (ld. 4. ábra). A háziorvosok közül többen adtak fibrátot, és gyak-

rabban választották a kombinációs kezelést. Ez egy logikus és kézenfekvő megoldás lenne, de az eddig hozzáférhető gyógyszerek közül a statin-fibrát kombinációt csak olyan betegeknek tanácsos szedni, akik együtt-

7. ÁBRA: A TITRÁLT GYÓGYSZEREK ÉS DÓZISAIK

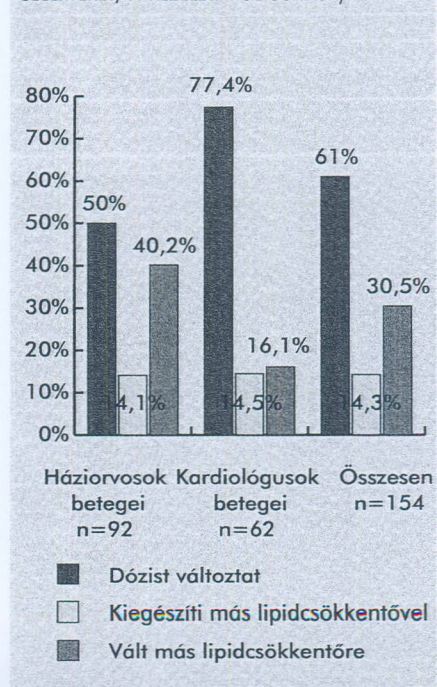


8. ÁBRA: A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS TÍPUSA A KEZELŐORVOSOK FÜGGVÉNYÉBEN

működési készsége nagyon jó. Ez a kombinálás nagyobb odafigyelést, gyakoribb ellenőrzést igényel az orvos részéről is. Abban, hogy a kombinálást ilyen alacsony számban választották, szerepe van annak, hogy főleg a specialisták, a cerivastatin botrány óta, félnek a lehetséges mellékhatásoktól.

A célértékeket el nem érő betegek körében (9. ábra) tehát a megkérdezett orvosok 61%-a a dózisémelést választotta a következő lépésnek, 14%-a a kombinálást. Ha egy hipertóniás betegnek az elsőnek választott vérnyomáscsökkentővel nem sikerül beállítani a vérnyomását, minden orvos habo-

9. ÁBRA: AZ ÖSSZKOLESZTERIN-CÉLÉRTÉKET EL NEM ÉRŐ BETEGEK ESETÉBEN A GYÓGYSZERES TERÁPIA VÁLTOZTATÁSA. (N=NEM ÉRTE EL A CÉLÉRTÉKET, A KEZELÉS MÓDOSÍTÁSA)



zás nélkül kezd el kombinációs terápiát. Kettő vagy több jól megválasztott vérnyomáscsökkentő gyógyszer együttes adásával jelentősebb vérnyomáscsökkenést lehet elérni anélkül, hogy lényegesen növekedne a mellékhatások fellépésének veszélye. A lipidoló-

giában is ez lenne a célszerű, de mivel eddig nem létezett olyan szer, amivel jól lehetne kombinálni a korábban is használt lipidcsökkentőket, a vizsgálatunkban csak az orvosok 14%-a gondolt erre a lehetőségre. A statin-fibrát kombináció lehetséges veszélyei és a

statin dózisévelésének korlátai alapján felmerül egy másfajta hatásmechanizmusú szer (ezetimib) alkalmazása iránti igény, amely statinokkal együtt adva azok hatását szinergista módon javítja anélkül, hogy a mellékhatások gyakorisága növekedne.

IRODALOM

1. Karádi I. A kardiovaszkuláris terápiás konszenzus konferencia lipidcsökkentő ajánlásai az ateroszklerózis prevenciójára és kezelésére. *Metabolizmus* 2004; 2: 8–12.
2. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
3. Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, et al. Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során – Magyarország 2004. *Orvosi Hetilap* 2005; 46: 147–152.
4. Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946–952.