PADOS GYULA DR., KARÁDI ISTVÁN DR.[1], PARAGH GYÖRGY DR.[2], ROMICS LÁSZLÓ DR.[1], SZOLLÁR LAJOS DR.[3]

Szent Imre Kórház, IV. Belgyógyászati Osztály, Önálló Lipid Részleg, Budapest; [1]Semmelweis Egyetem ÁOK, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest; [2]Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen; [3]Semmelweis Egyetem, Kórélettani Intézet, Budapest

A TERÁPIÁS KONSZENZUS UTÓÉLETE, GYAKORLATI MEGVALÓSÍTÁSA

A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSÉNEK ÉS KEZELÉSÉNEK IRÁNYELVEIT 9 ORVOSI TÁRSASÁG TERÁPIÁS KONSZENZUS KONFERENCIÁN DOLGOZTA KI 2003 NOVEMBERÉBEN. EZT 30.000 PÉLDÁNYBAN TERJESZTETTÉK, 8 ORSZÁGOS KONGRESSZUSON FOGLALKOZTAK VELE ÉS 8 ORVOSI LAPBAN ISMERTETTÉK. EBBEN A IRÁNYELVBEN ÚJDONSÁG, HOGY TÖBBEK KÖZÖTT A METABOLIKUS SZINDRÓMÁT, A MORBID ELHÍZÁST (BMI >40) IS A NAGY KOCKÁZATBA SOROLTÁK. SZERZŐK ÁTTEKINTIK AZ EZZEL KAPCSOLATOS VITÁKAT, VALAMINT AZ NCEP ATP III LEGÚJABB 2004-ES IRÁNYELVEIT. A TERÁPIÁS KONSZENZUS GYAKORLATI MEGVALÓSÍTÁSÁT 300 ORVOS KÖZEL 15.000 BETEGÉN MÉRTÉK FEL. A BETEGEK 86%-A NEM VOLT CÉLÉRTÉKEN. ENNEK MEGVÁLTOZTATÁSÁRA ÚN. CÉL-PROGRAMOT INDÍTOTTAK, AMELYNEK HATÁSÁRA 25%-KAL VOLT NÖVELHETŐ A KEZELTEK ARÁNYA. A 2. TERÁPIÁS KONSZENZUS KONFERENCIÁT 2005 NOVEMBERÉRE TERVEZIK.

KULCSSZAVAK: KEZELÉSI IRÁNYELVEK, LIPID, „VERY HIGH RISK" KATEGÓRIA, CÉLÉRTÉKEK, KONSZENZUS KONFERENCIA

THE AFTER-LIFE OF THE 2003 CONSENSUS CONFERENCE ON THE GUIDELINES AND THEIR PRACTICAL IMPLEMENTATION. THE GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE WERE SET UP BY NINE COLLABORATING MEDICAL SOCIETIES IN THE FRAMEWORK OF THE CONSENSUS CONFERENCE HELD IN NOVEMBER 2003. A SUMMARY ON THIS CONFERENCE WAS CIRCULATED IN 30.000 COPIES, DISCUSSED AT 8 NATIONAL CONFERENCES AND PUBLISHED IN 8 MEDICAL JOURNALS. A NEW FEATURE IN THIS GUIDELINE WAS, AMONG OTHERS, THAT METABOLIC SYNDROME AND THE MORBID OBESITY (BMI >40 KG/M^2) WERE INCLUDED IN THE HIGH RISK CATEGORY. THE AUTHORS GIVE A SURVEY ABOUT DEBATES ON THE TOPIC AS WELL AS ON THE NEW GUIDELINES FOR THE NCEP ATP III-2004. THE PRACTICAL IMPLEMENTATION OF THE GUIDELINES OF THE CONSENSUS CONFERENCE WAS ASSESSED ON 300 GPS' NEARLY 15 000 PATIENTS. 86% OF THE PATIENTS DID NOT ACHIEVE THE GOALS. IN ORDER TO CHANGE THIS, A SPECIAL PROGRAM (CÉL) WAS LAUNCHED AS A RESULT OF WHICH THE PROPORTION OF TREATED PATIENTS INCREASED BY 25%. THE SECOND CONSENSUS CONFERENCE ON THE GUIDELINES IS GOING TO BE HELD IN NOVEMBER 2005.

KEYWORDS: GUIDELINES, LIPID, VERY HIGH RISK CATEGORY, GOALS, CONSENSUS CONFERENCE

A Magyar Atherosclerosis Társaság MOTESZ Interdiszciplináris Fórum keretében, 9 társaság bevonásával 2003. november 3-án rendezte meg a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének és preventív kezelésének Terápiás Konszenzus Konferenciáját. Az előzetes kerekasztal-konferencia anyagának előterjesztése a különböző társaságok vezető képviselőinek 9 előadásában és egy összefoglaló javaslat formájában került – közel 300 fő részvételével – megvitatásra és végül egy táblázatszerű összefoglalás formájában elfogadásra. A referátumok a Metabolizmus különszámában jelentek meg (1). Azóta 1 év telt el és érdemes számba venni a Terápiás Konszenzus utóéletét. Ennek keretében információkat kell szerezni az ajánlások szakmai elterjesztéséről, valamint megítélni az elfogadottságukat. Meg kell nézni, hogy az eltelt 1 évben nyilvánosságra hozott vizsgálati

eredményekhez, illetve az ezek alapján korrigált irányelvekhez képest hogyan állja meg a helyét. Emellett kísérletet kell tenni annak felmérésére, hogy a gyakorlatban történő alkalmazás hogyan sikerült, szubjektív és objektív felmérések segítségével.

A TERÁPIÁS KONSZENZUS AJÁNLÁSAINAK ELTERJESZTÉSE

A Konszenzus Konferenciára jelentkező résztvevők tájékoztatása, bevonása volt az első lépés, amelynek dokumentált részletes formája volt a Metabolizmus különszámában való megjelentetés. A Konszenzus lényegét kifejező kockázatbesorolást, a célértékek meghatározását és az ezen alapuló kezelési irányelveket egy 2 oldalas, színes A/4-es „poszter"-en foglaltuk össze, melyet 30.000 példányban jutattunk el különböző csatornákon (társaságokon keresztül, vagy orvosi lapok mellékleteként, vagy kongresszusi standok anyagában, vagy orvoslátogatók révén) az orvosokhoz. Azóta különböző kérésekre a Promenade Kiadó utánnyomásokat is végzett.

A Terápiás Konszenzust a nagy hazai kongresszusokon is ismertettük. A Hypertonia Kongresszuson 2003 decemberében, a debreceni, majd balatonfüredi Kardiológiai Kongresszuson 2004 márciusában, illetve májusában, a Diabetes Kongresszuson áprilisban, a Táplálkozási Fórum Konferenciáján májusban, az Elhízástudományin szeptemberben, a Magyar Atherosclerosis Társaságnál októberben és a Magyar Belgyógyász Kongresszuson novemberben. Ez a 8 kongresszus lefedte a kardiovaszkuláris betegségekben érintett társaságokat, azok sok ezres tagságával. A kongresszusi interpretáció ugyanakkor diszkussziókra, értelmezésre is alkalmat teremt. Ezek közül a 2 kardiológiai kongresszuson, pl. a Kardiológiai Szakmai Kollégium 2004-ben létrehozott – részben eltérő – prevenciós ajánlásával (2) hasonlítottuk össze a Terápiás Konszenzus irányelveit.

Az irányelvek terjesztésének írásos módja volt az illetékes orvosi társaság lapjaiban való ismertető cikkek közzététele. Ez történt a Metabolizmuson túl a Háziorvos Továbbképző Szemlében, a Cardiologia Hungaricában, a Családorvosi Fórumban, az Orvostovábbképző Szemlében, az Obesitológia Hungaricában, a Diabetologia Hungaricában és a Granumban. Ezen 8 orvosi folyóirat révén egy újabb lehetőség adódott az illetékes társaságok tagjainak tájékoztatására.

AZ IRÁNYELVEK FOGADTATÁSA, VITÁJA

A Terápiás Konszenzus elfogadtatásáról már nehezebb objektív adatokat kapni. Az elfogadás egyik jele, ha tudományos társaságok beépítik saját aktualizált tudományos ajánlásaikba. Eszerint alakította át az irányelveit a Magyar Atherosclerosis Társaság, a Hypertonia Társaság is megvitatta, és pl. a metabolikus szindrómát a Terápiás Konszenzus javaslatára vette be a diabétesz mellé nagykockázatú állapotként. Az Elhízástudományi Társaság átrendezte kezelési irányelveit, főleg azzal, hogy már a 25 kg/m^2 feletti BMI kockázatát is megjelenítette és a 40-es BMI feletti elhízást önmagában a nagy kockázatú állapotok közé emelte be. A Diabetes Társaság a maga irányelveiben továbbvitte a diabéteszes hipertóniára és dyslipidaemiára vonatkozó ajánlásainkat.

A Kardiológusok Társasága közreműködött a Terápiás Konszenzus kialakításában, a Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelvei ezzel jórészt egyeznek, részben ettől eltérnek, ezek közelítése folyamatban van. Ez az ajánlás vitatja a Terápiás Konszenzus részéről a metabolikus szindrómának – a diabéteszhez hasonlóan – a nagy kockázati csoportba történő emelését, nem tartja indokoltnak, hogy morbid kóros elhízás önmagában az extrém hypercholesterinaemiához (>8,0 mmol/l) vagy extrém hipertóniához (180/110 Hgmm) hasonlóan önállóan nagy kockázati minősítést jelentsen. Nem tartja szükségesnek a SCORE Chart megjelenése után a Framingham-ponttáblázat további használatát. Csak a nagy kockázat elkülönítését tartja indokoltnak, a középső és a kis kockázat definiálása nélkül. Aszpirint javasol prevencióra minden nagykockázatú (kardiovaszkuláris valamint diabéteszes) betegnek, míg a Terápiás Konszenzus diabéteszben csak plusz rizikófaktor jelenléte esetén. Ugyanakkor ACE-gátlót (bármelyiket) javasol minden kardiovaszkuláris betegnek, míg az európai ajánlás (3) nyomán a Terápiás Konszenzus csak balkamra-diszfunkció esetén. A részletekre s az ellenérvekre ehelyett nem térünk ki, az azonos, illetve eltérő állásfoglalások közös cikk keretében olvashatók a közeljövőben a Háziorvos Továbbképző Szemlében.

A Terápiás Konszenzus elfogadottságához tartozik, hogy az irányelveket számos más cikkben is idézték.

A TERÁPIÁS KONSZENZUS ÉS A LEGÚJABB KEZELÉSI AJÁNLÁSOK (ATP III 2004)

Nemzetközi szinten 2003 óta két meghatározó jelentőségű ajánlást módosítottak.

Az Egyesült Államokban az NCEP 2001-es ATP III ajánlása sokfelé, hazánkban is irányadó volt az utóbbi években. Az ettől meglehetősen különböző 2003-as európai közös társasági ajánlás nem, de néhány új vizsgálat eredménye viszont módosításra késztette a Grundy vezette amerikai ajánlást készítő fórumot.

Az ATP III 2001-es irányelveit, az azóta nyilvánosságra hozott új vizsgálatok (HPS, PROSPER, ALHAT-LLT, ASCOT LLA és PROVE IT) eredményei alapján tartották indokoltnak áttekinteni (4). Mindezen új eredmények ellenére nem tartották indokolnak, hogy egy új – ATP IV – konszenzust hozzanak létre, csak az ATP III-at egészítették ki, terápiás opciókat tettek hozzá. Az ATP III alapajánlásait megtartották, miszerint az életmód befolyásolása alapvető és elsődleges, hogy a high risk csoport LDL-koleszterin célértéke 2,6 mmol/l, hogy elérésére a statinterápia az elsődleges, de fibráttal, nikotinsavval történő kombináció is szóba jön, hogy a high risk csoportba tartozó diabéteszben is az LDL-koleszterin befolyásolása a döntő, hogy idősekben is hasznos a kezelés és hogy mérsékelten high risk csoportban (2+ rizikófaktor és 10-20%/10 év a Framingham Score szerint) 3,4 mmol/l-es célérték. Ha ehhez viszonyítjuk a Terápiás Konszenzus ajánlásait, azok teljesen megfelelnek ennek (átszámítási, kerekítési okokból használ az egyik 2,5-et, a másik 2,6-tal szemben.

Ugyanakkor legalább 5 újdonság is megjelent az ATP III módosított ajánlásaiban.

Körülírtak egy ún. very high risk betegcsoportot a nagy kockázaton belül:

- Bizonyítottan kardiovaszkuláris betegség + még 1 kötelező jelenléte a következőkből:
  - major rizikófaktor (pl. diabétesz),
  - súlyos, nem kontrollált rizikófaktor (pl. dohányzás),
  - a metabolikus szindróma komponenseinek, atherogen dyslipidaemiának jelenléte.
- Ide sorolták emellett az akut koronária szindrómát is.
  Következtetés: itt terápiás opcióként az LDL-Ch célérték 1,8 mmol/l (70 mg/dl), ami kb. 3,5 mmol/l-es koleszterinértéknek felel meg.
- Ha kardiovaszkuláris betegség diabétesszel együtt van jelen, akkor nemcsak „very high risk kategória"-t jelent, hanem a koleszterinszinttől függetlenül is statinterápia ajánlott.
- A célértékre törekvésében nincs felső korhatár. Ezt bizonyították a HPS, a PROSPER, az ASCOT-vizsgálatok idősek szubcsoportjaiban.
- A mérsékelten nagyrizikójú csoportban az obligát 3,4-es LDL-Ch célérték mellett terápiás opció lehet a 2,6 mmol/l-es célérték is, ha súlyos rizikófaktor, vagy ún. „emerging" rizikófaktorok (CRP, coronaria kalcium) is jelen vannak.
- Megfogalmazták, hogy a kezelés során legalább 30-40%-os LDL-Ch szint csökkenést kell elérni.

A Terápiás Konszenzus 2003-ban még nem ment ilyen messzire. A PROVE-IT-vizsgálatot 2004-ben közölték (5), amely bizonyította, hogy további haszon származik abból, ha az addigi célérték – 2,6 mmol/l – alá csökkentjük lényegesen az LDL-Ch szintet. A HPS eredményeivel együtt (6) főszerepe volt az 1,8 mmol/l-es terápiás opciók kimondásában. A Terápiás Konszenzus legközelebbi, 2005-ös összejövetelén ez biztosan megfontolásra kerül, addig fakultatív ajánlásként elfogadható. Ugyanakkor a Terápiás Konszenzus kockázatbesorolása összecseng az ATP III közepes kockázat kategóriájával, sőt a Magyar Atherosclerosis Társaság kezelési irányelveiben egy ezzel egyező fakultatív ajánlás is szerepel. A célértékek további leszállítása mellett más érvek is vannak. Az újszülöttek LDL-Ch szintje 1,0 mmol/l körül van, a vadon élő törzsek embereiben, vagy főemlősökben is 2,0 mmol/l alatti LDL-Ch szint található, ateroszklerózistól mentes állapotban. Az európai irányadó ajánlások közül csak az egyik az európai társaságok kardiológiai kezdeményezésű közös ajánlása. Hasonló fontosságú az International Task Force for Prevention of CHD ajánlás is, *Assmann* professzor vezetésével, aki szeptemberben a müncheni Európa Kardiológiai Kongresszuson ismertette az amerikai ajánláshoz közelebb álló, most megújított ajánlásaikat (7). Ebből kiemelhető, hogy ők is létrehoztak egy very high risk kategóriát, de nem a kardiovaszkuláris betegek, hanem az aszimptomatikus egyének csoportjában. Ez esetben az ő PROCAM-ponttáblázatuk szerint a 20%/10 év feletti kockázat és + legalább 2 „emerging" rizikófaktor (pozitív koronária score, pozitív IMT, homocysteinaemia, Lp/a >30 mg/dl, CRP >3,0 mg/l, legalább 4 ismert genetikai rizikófaktor) jelenléte esetén az LDL-Ch célérték itt is 1,8 mmol/l. Megfigyelések szerint gyakran ezen aszimptomatikus csoport tényleges koronáriarizikója meghaladhatja a kardiovaszkuláris betegekét is. Így a figyelem átterelődött a primer-szekunder prevencióról a tényleges vagy abszolút rizikó kifejezésre, amit évenkénti esemény formájában fejez ki.

A Terápiás Konszenzusnak ezen ajánláshoz a fő asszociációja, hogy hasonlóan fontosnak tartja a közepes és kis kockázatú csoport jelentőségét.

AZ IRÁNYELVEK GYAKORLATI MEGVALÓSÍTÁSA, A CÉL-PROGRAM

A gyakorlati alkalmazásban való megítélése elég szubjektív. A háziorvosi továbbképzés előadásainak kérdéseiből, hozzászólásaiból és a tesztkérdésekre adott válaszokból van olyan benyomásunk, hogy jobban ismerik, mint korábban az egyes társasági ajánlásokat, de módszereit – pl. a SCORE Chartot – kevesen használják, tehát bőven van tennivaló ezen a területen.

A Magyar Atherosclerosis Társaság kezdeményezte a Magyar Kardiológusok Társaságával és a Belgyógyász Társasággal, hogy egy követéses program keretében mérjük fel a háziorvosok ismereteit a Terápiás Konszenzus alapján történő kockázatbesorolásról, célérték-meghatározásról és kezelési irányelvekről, de mindjárt adjunk nekik segítséget ezen ismeretek elsajátításában, majd ezek alapján mérjük fel, hogy a gyakorlatban milyen arányban járnak el az irányelvek szerint és milyen eredménnyel. A programot a „Célok és Értékek a Lipidterápiában"-nak, CÉL-programnak neveztük el. A Magyar Atherosclerosis Társaság vezetői a Kardiológiai Társaság elnökével, *Zámolyi Károllyal* és a Magyar Belgyógyász Társaság főtitkárával, Karádi Istvánnal indították el a programot, létrehozták a Megyei Koordinátorok hálózatát, akik együttműködésére kértek fel háziorvosokat. Ezek számára a Terápiás Konszenzus irányelveiről és magáról a programból oktatási kurzusokat tartottak. A résztvevő orvosok számítógépes programot kaptak, amely a beteg adatainak bevitele után kiírta a számunkra a kockázatbesorolást, a besorolásnak megfelelő koleszterin, triglicerid, HDL-Ch, vérnyomás, BMI és vércukor-célértékeket és javaslatot tett, hol kell beavatkozni, hogy a célértéket elérjük és a kezelés módjára is tanácsokat adott. A 3 hónap múlva következő vizitnél az adatlapon rögzítik az új helyzetet, a változásokat.

A programba a családorvosi gondozásban levő szív- és érrendszeri betegek, valamint azon tünetmentes egyének kerülnek be, akiknél minimum 2 major rizikófaktor volt kimutatható.

A vizsgálat teljes kiértékelése még nem fejeződött be. Ehelyütt az alapadatokról és az azok alapján elrendelt kezelési változtatások beindításának arányairól számolhatunk be.

13.911 beteg adatainak feldolgozása során közülük 12.535, a betegek 90%-a tartozott a nagykockázatú betegcsoportba, 10% a közepes és a kis kockázatba (utóbbiak alacsony száma a nagykockázatúakat megcélzó beválasztási kritériumokkal magyarázható).

A nagykockázatúak csoportjának 27%-a volt férfi és 73%-a nő. A kormegoszlás szerint legtöbben (4085 fő) az 50–60 év közti kategóriába estek, de 447 beteg volt 80 éven túl és 328 pedig 40 év alatt. A – részben kezelt – beteganyag 68,5%-ának volt hypercholesterinaemiája (>5,0 mmol/l) és csak 31,5%-a volt normocholesterinaemiás. A betegek 24,8%-ának a koleszterinszintje 6,0 és 7,0 mmol/l között volt.

A nagykockázatú csoportban a koleszterin-célérték 4,5 mmol/l, ezt az adatfelvétel időszakában a betegeknek

csak 14%-a érte el, 86%-a nem. Továbbiakban áttekintve a nagykockázatúak adatait, a célértéket el nem érők 63%-a addig nem is kapott kezelést. A program hatására a következő viziten történő felmérés szerint ezek 32%-ánál indítottak antilipémiás, mégpedig 90%-ban statinterápiát. A célértéket el nem érő nagykockázatú beteganyag 37%-a viszont a felmérés kezdetekor már kapott – a célérték elérése szempontjából inszufficiens – kezelést. A program hatására ezeknél csak 12%-ban módosították – emelték – a terápiát. Mindebből azt a következtetést lehet levonni, hogy a nagykockázatú betegekkel történt – kedvezőtlen helyzetet mutató – állapotfelmérés ellenére a beindított terápiás tanácsok hatására az esetek 25%-ában kezdtek el addig nem alkalmazott antilipémiás kezelést, illetve változtattak a statinterápia inszufficiens dózisán. Ennek a 25%-nak az értékét nehéz megítélni. Az ideális 100%-hoz viszonyítva persze alacsony, de beavatkozás nélkül viszont 3100 ember maradt volna kezelés nélkül, így a 25% jelentősnek minősül. Ugyanakkor hiányoznak a hasonló felmérések, így az adat hozzávetőleg eligazító lehet abban a vonatkozásban, hogy azon háziorvosok, akik spontán elfogadtak egy ennyire kedvezőtlen kezelési hozzáállást, egy ilyen programszerűen direkt ráhatásban minden 4. betegnél mozdulnak, indulnak meg a változtatás irányában. Ugyanakkor, ha ezt egy országos programba tudnánk belehelyezni, akkor a statinokat kapó betegek száma megduplázódhatna. Annak alapján, hogy hazánkban a beçslések szerint 1 millió embernek kellene statint kapnia és csak 200.000 kap, 800.000 nem, a 800.000 egyén 25%-ának a mozgósítása 200.000-ról 400.000-re duplázna meg a jelenleg kezeltek számát. A programból a továbbiakban még olyan adatokra számíthatunk, hogy az elkezdett kezelések következtében 3 hónap után milyen mértékben nő a célértéket elértek induláskor 14%-os aránya, hogy alakulnak a betegek rizikószintjeinek átlagai és milyen arányban kerülnek át nagykockázatú kategóriáiból közepes, vagy kiskockázatú kategóriában a megváltozott rizikóstátuszok következtében.

KÖVETKEZTETÉSEK

Fentiekben összefoglaltuk a Terápiás Konszenzus utóéletét és gyakorlati megvalósításával kapcsolatos tapasztalatainkat. Az új eredményük és az új nemzetközi kezelési irányelvek alapján legközelebb 2005 novemberében, a 2. Terápiás Konszenzus Konferencián alakítjuk ki új állásfoglalásunkat.

IRODALOM

1. MOTESZ Interdiszciplináris Fórum: Terápiás Konszenzus kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. Metabolizmus 2004; 1: 1–50.
2. Kardiológiai Szakmai Kollégium. Czuriga I, Karlóczai K, Zámolyi K. A cardiovascularis betegségek megelőzése a napi orvosi gyakorlatban. Kardiológiai Útmutató Klinikai Irányelvek Kézikönyve 2004; 2: 8–20.
3. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur H J 2003; 24: 1601–1610.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Noel Bairey Merz C, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110 (2): 227–248.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe Ch, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495–1504.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.
7. Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, et al. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. An Expert Panel Report. ESC Congress 2004. Munnich.