

## Hol tartunk ma a +10%-os célérték-elérés tükrében?

Paragh György<sup>1</sup>,  
Pados Gyula<sup>2</sup>,  
Reiber István<sup>3</sup>,  
Márk László<sup>4</sup>,  
Czuriga István<sup>5</sup>,  
Kiss Zoltán<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem Orvos- és  
Egészségtudományi Centrum,  
I. Belgyógyászati Klinika,  
Debrecen

<sup>2</sup>Szt. Imre Kórház, Endokrin  
Anyagcsere Profil, Lipid Részleg,  
Budapest

<sup>3</sup>Szt. György Kórház, IV.

Belgyógyászat, Székesfehérvár

<sup>4</sup>Békés Megyei Képviselő-testület  
Pándy Kálmán Kórház,

II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

<sup>5</sup>Debreceni Egyetem Orvos- és  
Egészségtudományi Centrum,  
Kardiológiai Klinika, Debrecen

<sup>6</sup>MSD Magyarország Kft., Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Paragh György

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-mail:

paragh@internal.med.unideb.hu

### **Kulcsszavak:**

Konszenzus Konferencia, CÉL, REALITY, MULTI GAP

### **Keywords:**

Consensus Conference, CÉL, REALITY, MULTI GAP

A korábbi multicentrikus prospektív lipidcsökkentő tanulmányok igazolták azt, hogy az LDL-koleszterin-csökkentés szignifikáns koronáriaesemény és koronária eredetű halálozás csökkenéssel jár. *LaRosa és munkatársai* 6 nagy multicentrikus tanulmány metaanalízisét végezték el 30.817 beteg adatainak felhasználásával, és arra a megállapításra jutottak, hogy 28%-os LDL-csökkenés a koronáriaesemény 31%-os, a koronária-halálozás 29%-os, a kardiovaszkuláris halálozás 27%-os és az összhála-  
lozás 21%-os csökkenését eredményezi (1). Ezek az adatok is hozzájárultak ahhoz, hogy a lipidcsökkentő kezelés terén az ATP III ajánlái megfogalmazódjanak, amely alapján a magas rizikójú betegeknek 2,6 mmol/l LDL-célértéket, a közepes rizikójúaknál 3,4 mmol/l, míg az alacsony rizikójú betegeknek

Az elmúlt időszakban megjelenő tényeken alapuló adatok a korábbi lipidcsökkentő terápia módosulását eredményezték az Egyesült Államokban, Európában és hazánkban is. A 2003-ban megrendezett első Konszenzus Konferenciát követően olyan programok indultak el, amelyek elősegítik a két évente megrendezett Konszenzus Konferenciák ajánlásainak minél szélesebb körben történő gyakorlati alkalmazását. A jelen közlemény ezen programok rövid történeti áttekintését és eredményeit mutatja be. Felhívja a figyelmet arra, hogy az orvosi ismeretek bővülése mellett a betegoktatás jelentős szerepet játszik a kitűzött terápiás célértékek elérése érdekében. A CÉL, REALITY, és MULTI GAP-programok azt mutatják, hogy 2004 és 2010 között jelentős javulás volt, mind háziorvosi, mind szakorvosi szinten, de még mindig jelentős elmaradásaink vannak az amerikai és az európai eredményekhez képest.

### **Where are we today for reaching the 10% target?**

Recent evidence-based data have modified lipid lowering therapy in the United States, in Europe and in our country, too. The first Hungarian Consensus Conference held in 2003 was followed by programs promoting the guidelines defined by these Consensus Conferences that are organized in every second year. This paper gives a brief historical overview about the programs presenting their results. We point out, that – beside the expanding medical knowledge – patient education plays a key role in reaching the treatment target levels. The CÉL, REALITY and MULTI GAP programs showed dramatic improvement between 2004 and 2010 in reaching the target levels in the patients both by the general practitioners and by the specialists, however, we still lag behind the US and European results.

4,1 mmol/l LDL-célértéket kell elérni (2). *Jacobson és munkatársai* arra hívták fel a figyelmet, hogy az átlagos amerikai koszorúérbeteg LDL-koleszterin célértéke 3,4 mmol/l (3). Ahhoz, hogy egy ilyen kiindulási LDL-koleszterinszinttel rendelkező egyénnél elérjük az LDL-célértéket jelentős LDL-csökkentésre van szükség. 30%-os LDL-csökkenésnél a betegek 86%-a, 40%-os LDL-csökkenésnél a betegek 96%-a eléri a célértéket (3). *Pearson és munkatársai* megvizsgálták azt, hogy a különböző rizikó kategóriában a betegek hány százaléka éri el a kívánt szintet. Vizsgálatukban azt találták, hogy ez az alacsony rizikó kategóriában 68%-ban, a magas rizikó kategóriában 36%-ban, a definitív koronária-betegek esetében pedig csak 15%-ban valósul meg. Ezek az adatok arra utalnak, hogy különösen azok a betegek

maradnak el leginkább a kívánt szinttől, akik a leginkább profitálnának a célérték eléréséből (4). Az EUROASPIRE-vizsgálatban Magyarországot két budapesti kardiológiai központ képviselte az 1995/1996-os mérési időszakban, és ekkor a betegek 3,6 százaléka, míg a 1999/2000-es időszakban a betegek 21,9%-a érte el a célértéket, ami arra utalt, hogy bár javulás volt, de a kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek jelentős része nem érte el a Konszenzus Konferencia LDL-koleszterin célértéke ajánlásait. Ezek voltak azok az előzmények, amelyek megalapozták azt a folyamatot, amelynek eredményeként Magyarországon a hatékonyabb kezelés érdekében elindult egy program (5).

### A CÉL, REALITY, MULTI GAP-programok indulása

Az első legfontosabb feladatunk az volt, hogy a különböző társaságok által hirdetett ajánlásokat egységesítsük, és ezzel segítsük a kardiovaszkuláris prevenció hatékonyságát. Ezt szolgálta 2003-ban az első Konszenzus Konferencia. Ennek során világosan megfogalmazódtak azok a terápiás célok, amelyek elérésével a betegek kardiovaszkuláris rizikója csökkenthető (6). Akkor merült fel igényként az, hogy ha van egy világos ajánlás, akkor segíteni kellene a háziorvosokat abban, hogy ezt a mindennapi gyakorlatban minél hatékonyabban tudják alkalmazni. Ezért a Magyar Atherosclerosis Társaság, a Magyar Kardiológus Társaság és a Magyar Belgyógyász Társaság vezetésével elindult egy program, amelynek eredményeként önkéntes alapon a programhoz kapcsolódó háziorvosoknak segítettük a Konszenzus Konferencia ajánlásainak jobb megértését, a rizikóbecslés elsajátítását, valamint a 2003-as Konszenzus Konferencia ajánlásainak megfelelő terápiás gyakorlat kialakítását. 252 háziorvos csatlakozott ehhez a programhoz és mintegy 14.000 beteg adata került feldolgozásra. A betegek 90%-a nagy, 10%-a kis kockázatú csoportba tartozott. A betegek 42%-a nem részesült gyógyszeres kezelésben, 33%-ánál a korábbi kezelést nem módosították, 20%-ánál kezdődött új lipidcsökkentő kezelés és 5%-ánál módosították a korábbi lipidcsökkentő terápiát, mivel a betegek nem érték el a célértéket.

A 2004-ben készült első REALITY-programban arra voltunk kíváncsiak, hogy a legalább 1 éve lipidcsökkentő kezelésben részesülő betegeknek milyen a rizikó-státusa, és hogy a betegek hány százaléka van az LDL-koleszterin tekintetében célértéken. Ebben a programban háziorvosok és szakorvosok terápiás gyakorlatát is elemezni próbáltuk. Ezt a programot a későbbiek során 2007-ben egy újabb hasonló jellegű program követte. Ennek alapján a háziorvosoknál a betegek 81%-a nem érte el a 4,5 mmol/l összkoleszterin-célértéket, 19%-a elérte a 4,5 mmol/l összkoleszterin-célértéket és ebből a 19%-ból 4,5% a 3,5 mmol/l összkoleszterin-értékkel ren-

delkezett. A célértéket el nem ért betegek közül 80%-ánál nem történt semmilyen terápiás változtatás és csak 15%-ánál történt terápiás módosítás. Azon betegeknél, akiknél terápiás módosítás történt 20%-ban volt dózisz-változtatás, 71%-ban gyógyszerváltás és 9%-ban választottak kombinációs kezelést. A szakorvosok vonatkozásában a betegek 64%-a nem érte el a 4,5 mmol/l célértéket, míg 36%-a elérte. A 4,5 mmol/l összkoleszterin-célértéket elért betegek 9%-ának az összkoleszterin értéke 3,5 mmol/l volt. A célértéket el nem ért betegek 55%-ánál nem történt terápiás változtatás, 45%-ánál terápiás változtatás történt. A terápiás változtatás 28%-a dózisduplázást, 31%-a gyógyszerváltást és 37%-a kombinációs kezelést jelentett (7).

A REALITY- és a CÉL-vizsgálatok után indult az ún. MULTI GAP-vizsgálatsorozat, amelyben 2010-ben anonim, retrospektív felmérés történt a nagy és igen nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknél. Ezekbe is háziorvosok és szakorvosok kerültek bevonásra. Összesen 2332 beteg adatának elemzése történt meg. A vizsgálat célja az LDL-, a HDL- és az összkoleszterin-célértékek elemzése volt. Az átlagos lipidparaméterek alapján megállapítható, hogy a háziorvosok által gondozott betegeknél az LDL-koleszterinszint magasabb volt, mint a diabetológus, kardiológus és belgyógyász szakorvos által kezelt betegeknél. A legalacsonyabb LDL-koleszterin-célértéket a kardiológusok által kezelt betegek érték el. Az átlagos HDL-szint minden csoportban elérte a célértéket. Az átlagos trigliceridszint a legalacsonyabb a háziorvosok által kezelt betegeknél volt, míg a legmagasabb a diabetológusok által kezelt betegeknél, ami nyilván azzal magyarázható, hogy több beteget kezeltek diabéteszes diszlipidémiával. Az aterogén diszlipidémiát jól jellemző non-HDL-koleszterinszint a legmagasabb értéket szintén a háziorvosok által kezelt betegcsoportban mutatta. Minden szakorvos által kezelt csoportban a non-HDL átlagos szintje a célérték felett volt (1. táblázat).

A korábbi tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy ha a betegek minden lipidparaméterben elérik a célértéket, akkor a kardiovaszkuláris rizikó alacsonyabb, mintha csak egy vagy két lipidparaméterben érnék el azt. A MULTI GAP-vizsgálat eredménye alapján megállapítható, hogy a célértéket a betegek 15%-a érte el minden lipidparaméterben, 33%-a kettőben, 35%-a csak egyben, és 17%-a pedig egy lipidparaméterben sem (1. ábra).

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy jelentős feladataink vannak még ezen a téren. Minden ajánlás elsősorban az LDL-koleszterin-célértéket hangsúlyozza, hiszen a nagy evidence-based, multicentrikus vizsgálatok eredményei is azt bizonyították, hogy az LDL-csökkentés az elsődleges terápiás cél a lipidcsökkentő kezelésben. A 2004. és 2010. közötti programok eredményeit követve megállapítható, hogy a 3,8 mmol/l

1. táblázat. MULTI GAP 2010 vizsgálati eredményei – Átlagos lipidparaméter-értékek – korábban kezelt CV-betegek

Szakterület	Betegszám	Átlagos TC	Átlagos LDL-C	Átlagos HDL-C	Átlagos Triglicerid	Átlagos Non-HDL-C
Háziorvos	511	5,13	2,97	1,35	1,90	3,78
Szakorvos	1297	4,82	2,74	1,28	2,01	3,54
Belgyógyász	489	4,83	2,79	1,30	2,00	3,53
Kardiológus	522	4,77	2,66	1,28	1,94	3,50
Diabetológus	286	4,88	2,78	1,24	2,14	3,64
Neurológusok	159	5,47	3,17	1,53	1,98	3,94
Összesen	1967	4,95	2,83	1,31	1,98	3,63

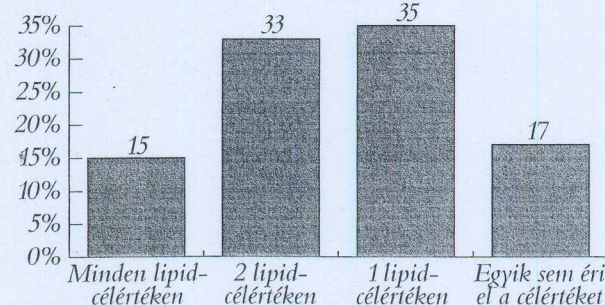
kiindulási átlagos LDL-szint 2,97 mmol/l-re csökkent a háziorvosoknál, a REALITY-programban pedig a 3,1 mmol/l kiindulási LDL-szint 2,7 mmol/l-re csökkent 2010-re. A háziorvosoknál 2004–2010. között a kezelés eredményeként 0,83 mmol/l-es LDL-koleszterin-csökkenés jött létre, ami jelentős kardiovaszkuláris rizikót eredményezett (2. ábra). Szakorvosoknál ez 0,6 mmol/l-es LDL-csökkenés (3. ábra). A háziorvosok által kezelt kardiovaszkuláris betegeknél a Gauss-görbe a magasabb koleszterinértékek felől az alacsonyabb értékek felé tolódott. Hasonló tendencia figyelhető meg a szakorvosok által kezelt betegeknél. Itt nagyobb mértékű volt az alacsonyabb értékek felé történő eltolódás és 2010-re a betegek 44,3%-a célértéken volt, de 55,7%-a még mindig nem érte el az LDL-célértéket. A 2009-es Konszenzus Konferencián, megismerve a korábbi CÉL-, REALITY- és MULTI GAP-vizsgálatok kedvező hatásait, azt a célt tűztük ki, hogy 2011-re a betegek 40%-ánál elérjük az LDL-koleszterin-célértéket. A 2,5 mmol/l LDL-célértéket elérők aránya 2010-ben 34,2% volt. Ezt köztes eredménynek tekintve, célul tűztük ki, hogy ez év novemberére teljesüljön további 10%-os növekedés a célértéket elért betegek számában, a háziorvosi praxisban. Szakorvosoknál 2009-ben a betegek 43,1%-a volt célértéken, míg 2010-ben 44,3%-a. Ez az eredmény is arra utal, hogy a célértéket elérők aránya fokozatosan nő. A további javulás érdekében külön programot indítottunk az orvosok számára, és külön edukációt kezdtünk a betegeknél. Az edukációban résztvevő betegeknél a célértéket elérték aránya 48%,

míg az edukációban részt nem vevő betegek esetében 37% volt, ami arra utal, hogy az orvosok és betegek folyamatos képzésének jelentős szerepe van a terápiás hűség kialakításában (8) (4. ábra).

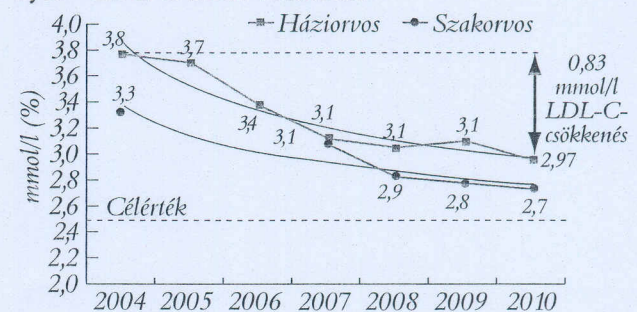
### Terápiás hűség és az LDL-célérték

Law és munkatársai 58 tanulmány metaanalízise alapján arra hívták fel a figyelmet, hogy 1 évig fennálló 1 mmol/l-es LDL-csökkenés 11%-os ISZB rizikócsökkenést eredményez, ha ez 2 évig tart, akkor 24%-os, ha 3-5 évig, akkor 33%-os, és ha 5 évnél hosszabb ideig fennáll, akkor 36%-os rizikócsökkenés következik be (9). Ezt támasztotta alá Daskalopoulou és munkatársai vizsgálata is, amelyben azt találták, hogy az akut miokardiális infarktusban szenvedő betegek halálozása

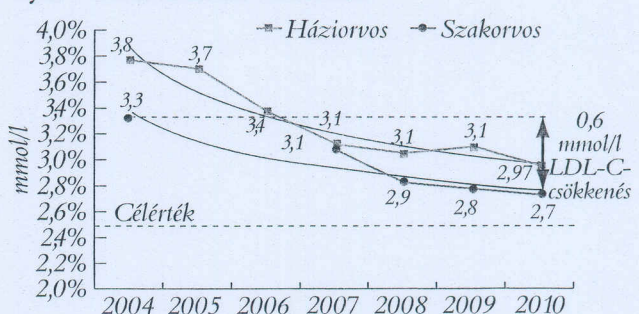
1. ábra. MULTI GAP 2010 eredményei



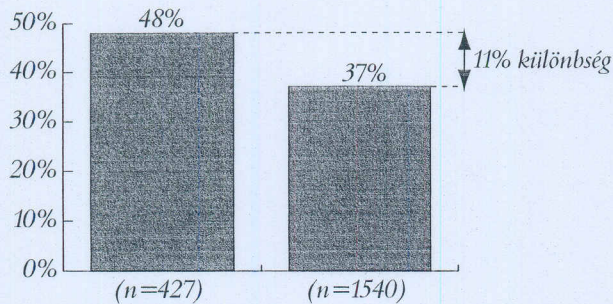
2. ábra. MULTI GAP – CÉL-programok eredményei – LDL-C-szint változása



3. ábra. MULTI GAP – CÉL-programok eredményei – LDL-C-szint változása



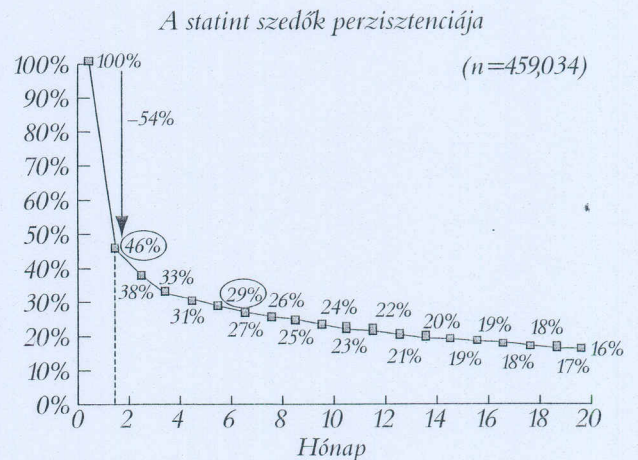
## Paragh és munkatársai: Hol tartunk ma a +10%-os célérték-elérés tükrében?



4. ábra. Célérték-elérés a PLUSZ 10% Célérték elérési programban szereplő betegek és ezen programon kívül kezelt betegek körében (LDL-C-célérték elérése [2,5 mmol/l])

jóval magasabb volt azon betegcsoportban, akik egyáltalán nem részesültek statinkezelésben vagy a statinkezelést abbahagyták, azokhoz képest, akik folyamatos statinkezelésben részesültek (10).

A kérdés az, hogy ma hogy állunk Magyarországon a terápiás hűséggel a lipidcsökkentő kezelés területén. Molnár Márk Péter vizsgálatai alapján fél évvel a statinkezelést követően csak a betegek 29%-a szedi a gyógyszert, és 1 évvel a felírást követően már csak 22%-a. Ugyanakkor Finnországban fél évvel a felírást követően a betegek 86%-a, az Amerikai Egyesült Államokban 45%-a, 1 év múlva Finnországban 75%-a, az Amerikai Egyesült Államokban 35%-a szedi a gyógyszert (11) (5. ábra). A tartós szedés azért is fontos, mert a HPS-, 4S-, TNT-vizsgálatok azt igazolták, hogy a lipidcsökkentő kezelés haszna 1 évvel a terápia megkezdését követően jelentkezik. Azok a betegek tehát, akik ezt megelőzően abbahagyják a kezelést, gyakorlatilag nem élvezhetik a terápia hasznát, és az egészségügyi költségvetés számára is kidobott pénznek tűnik az ilyen rövid időtartamú kezelés. Mindent meg kell tennünk annak érdekében, hogy a betegek compliance-t javítva valóban hatékony, tartós koleszterincsökkentő kezelést tudjunk biztosítani, mivel csak emellett várható a kardiovaszkuláris ha-



Statín-perzisztencia nemzetközi összevetésben

Ország	6 havi perzisztencia	12 havi perzisztencia
Finnország	85%	75%
USA	45%	35%
Magyarország	29%	22%

10 betegből csupán 2 váltja ki a gyógyszerét 12 hónappal az első felírást követően (nincsenek adatok, hogy e 2 betegből hányan szedik be szabályosan a szereket?)

5. ábra. A statinok területén tragikus perzisztenciát mértek a finanszírozási adatok alapján (2007–2008)

lázás további javulása. Józán Péter adatai szerint 1983–2006 között 33%-kal csökkent a kardiovaszkuláris halálozás Magyarországon, azonban a biztató adatok ellenére megállapítható, hogy az Európai Unió fejlett országai mutatóinak eléréséhez még további 230%-os csökkenésre lenne szükség. Ehhez pedig tartós és hatékony lipidcsökkentő kezelés ajánlott, hiszen a rendelkezésre álló gyógyszerek csak akkor hatnak, ha megfelelően alkalmazzuk azokat (12).

## Irodalom

- LaRosa JC, et al. Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282 (24): 2340–2346.
- Grundy SM, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (3): 720–732.
- Jacobson TA, et al. Impact of evidence-based "clinical judgment" on the number of American adults requiring lipid-lowering therapy based on updated NHANES III data. *National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med* 2000; 160 (9): 1361–1369.
- Pearson TA, et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–467.
- Kotseva K, et al. EUROASPIRE II Study Group: Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: Findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis*. 2008; 197 (2): 710–717.
- Pados Gy, et al. A terápiás konszenzus utóélete, gyakorlati megvalósítása. *Metabolizmus* 2004; 4: 162–165.
- Paragh Gy, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Hungary. The Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) Study. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 647–660.
- Reiber I, et al. Hol járunk a lipid-célértékek elérésében – a Magyar Multi GAP. Egy újabb vizsgálat eredményei a lipidcsökkentő kezelés alkalmazásáról, hatékonyságáról. *Metabolizmus* 2009; 7 (2): 60–66.
- Law MR, et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1423.
- Daskalopoulou SS, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29 (17): 2083–2091.
- Molnár Márk P. Fókuszban a beteg-együttműködés. *Marketing Pirula* 2010; 8: 8–9.
- Józán P. Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? *Orv Hetil* 2003; 144 (10): 451–460.