



LIPID VONATKOZÁSOK ÉS CÉLKITŰZÉSEK A IV. MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIÁN

**Pados Gyula dr.¹,
Karádi István dr.²,
Márk László dr.³,
Merkely Béla dr.⁴,
Paragh György dr.⁵,
Szollár Lajos dr.⁶**

¹Szt. Imre Kórház,
Kardiometabolikus Centrum,
Lipid Részleg, Budapest

²Semmelweis Egyetem ÁOK,
III. sz. Belgyógyászati Klinika,
Budapest

³Békés Megyei Képviselőtestület
Pándy Kálmán Kórháza, Gyula

⁴Semmelweis Egyetem ÁOK,
Kardiológiai Tanszék,
Cardiovascularis Centrum, Budapest

⁵Debreceni Egyetem OEC,
I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Anyagcsere-betegségek Tanszék,
Debrecen

⁶Semmelweis Egyetem ÁOK,
Kóréletani Intézet, Budapest

A 2003-óta megrendezett Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferenciákon evidence based vizsgálatok alapján alakítottuk ki a lipid célértékeket és ajánlásokat is. Az irányelvek végrehajtását a CÉL, REALITY, MULTI GAP-vizsgálatokban ellenőriztük. Több, tízezres nagyságrendű, háziorvosok és szakorvosok által kezelt nagy kockázatú beteganyagban. 2004-től a koleszterin célérték (<4,5 mmol/l) elérésének aránya évenként 11,7%-ról, 22%-ra majd 30%-ra emelkedett háziorvosok betegei között. Az elmúlt 5 évben ezt az LDL-koleszterinszint átlagának 3,8-ról 3,1 mmol/l-re történő csökkenése kísérte. Ez a 0,7 mmol/l változás a metaanalízisek alapján számítva 20%-os kardiovaszkuláris relatív rizikócsökkenést is hozhatott, amely populációs szinten jelentős eredmény. Ez egybecseng a szívinfarktus magyarországi standardizált halálozási arányának 53%-os csökkenésével. Ezek az eredmények a hatékonyabb, több beteget bevonó nagyobb dózist, illetve kombinált terápiát is mindinkább alkalmazó kezelésnek, valamint az edukációnak, a Konszenzus Konferencia irányelvei terjesztésének, alkalmazásának, a fokozódó kardiológiai intervencióknak köszönhető. A 2009 november 6-i IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konferencián célul tűztük ki, hogy a 30%-os célértéki arányt a következő – 2011-es – Konszenzus Konferencia idejére +10%-kal, 40%-ra növeljük. Ehhez várhatóan az LDL-Ch átlagának 0,18 mmol/l-rel számolható csökkenése szükséges. Ez újabb +5%-os kardiovaszkuláris kockázat benefitet hozhat.

A lipidológiában és kardiológiában egyaránt elfogadott, hogy a kardiovaszkuláris (CV) betegségek primer és szekunder prevenciójában lipid vonatkozásban a primer terápiás cél az LDL-koleszterinszint (Ch) csökkentése. Ez részben a Ch-szint és CV veszélyeztettség közötti bizonyított kapcsolatra alapozott, már több mint fél évszázada, főleg a Framingham Study belépése óta (1). A „pudding próbája” az volt, hogy ha a Ch, illetve LDL-Ch-szintet csökkentjük, ez egyértelműen befolyásolja-e a CV kockázatot, morbiditást, mortalitást, illetve az össz mortalitást. A

90-es években ismertük meg azokat a mérőföldkő jelentőségűnek nevezett, köztük a legismertebb 4S, CARE, LIPID, WOSCOP, AFCAPS/TEXCAPS, illetve HPS-vizsgálatokat, amelyek nagy részéből a *La Rosa* által készített metaanalízis (2) az össz mortalitás 21%-os, az LDL-Ch-szint átlag 28%-os csökkenése mellett a CV halálozás 31%-os csökkenését mutatta ki.

Nagyobb mértékű 1 mmol/l LDL-C csökkentés mellett, ez a kedvező CV hatás még tovább fokozható (3), illetve intenzív statinkezelés pleiotrop hatása segítségével már ha-





marabb jelentkezhethet, pl. akut koronária szindrómában.

Az összmortalitásra vonatkozó adatok kevésbé kifejezőek a primer, mint a szekunder prevencióban, bár a közelmúltban megjelent egy több mint 200.000 egyénre kiterjedő elemzés (4), amely azt a következtetést is megengedi, hogy ha a statin adás folyamatos a primer prevencióban, az összmortalitás csökkenés több mint megduplázható lenne (5).

Tovább erősítették az LDL-Ch-szint prioritását az ún. regressziós vizsgálatok, amelyek egyrészt nemcsak a CV események csökkenését, az ateroszklerózis progresszió lelassulását, hanem regressziót is létrehozhatunk intenzív statinkezeléssel (6), figyelembe véve azt a lehetőséget, hogy ebben a statinok LDL-Ch csökkentő hatásával párhuzamos CRP csökkentő, antiinflammációs hatása is szerepet játszhat (7).

Az elmúlt 2 évtizedben meghatározták azokat a lipidértékeket a különböző kockázati kategóriákban, amelyek elérésére kell törekedni a szignifikáns CV kockázat csökkentéséhez.

A nagy rizikófaktorok területén ezen belül a lipidek vonatkozásában a National Cholesterol Education Program kezdeményezte (8) NHLBI Adult Treatment Program (ATP III), illetve Európában a kardiológusok kezdeményezte szintén sok társaság által konszenzussal megalkotott európai ajánlások (9) jelentek meg ismételtelen.

Magyarországon a Magyar Atherosclerosis Társaság kezdeményezésére 2003-ban 9, 2005-ben 13, 2007 és 2009-ben 15 Társaság jutott konszenzusra a kockázat-besorolás, a célértékek és a preventív kardioprotektív terápia tekintetében (10). Ezen belül az idők folyamán a lipidek vonatkozásában bizonyos stabilitás mellett bővítések, változtatások is történtek. Átvettük – először csak opcionálisan az ATP III mintájára az ún. very high risk – igen nagy kockázat – kategóriát, amely az európai ajánlásban nem szerepel (CV betegség plusz diabétesz vagy metabolikus szindróma vagy erős dohányzás, illetve akut koronária szindróma) és hozzárendeltünk 3,5-ös Ch és 1,8 mmol/l-es LDL-Ch-célértéket.

A nagy kockázatban a nemzetközi ajánlásokkal szinkronban 4,5 mmol/l-es, illetve 2,5 mmol/l-es célértéket, valamint az európai ajánláshoz képest többfajta módszerrel meghatározott „tünetmentes nagy kockázat” kategóriát is rögzítettünk, 5,0 mmol/l-es, illetve 3,0 mmol/l-es célértékkel.

Világszerte történelem felmérések arra vonatkozóan, hogy milyen arányban érik el a bete-

gek a célértéket. Annak ellenére, hogy mind többeket kezelnek statinnal vagy újabb ezetimibbel kombinálva (Magyarországon már 600.000 beteg kap statint), a célérték elérési arány csak mintegy 30%-ra volt növelhető. Jóval magasabb a szakorvosok által, vagy folyamatos követésük mellett elért arány (pl. EUROASPIRE III: 52%) (11.)

A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSI ARÁNYA

Magyarországon 2004-2005-ben a CÉL 1-2, 2006-ban a KONSZENZUS CÉL Programban éppen azt akartuk felmérni, hogy a kardiovaszkuláris, prevencióval foglalkozó konferenciáink irányelvei mennyire érvényesülnek a célérték elérésében. E 3 vizsgálatban részben azonos orvosi kör betegeinél a felmérést edukációval, intervencióval, kontrollal egészítettük ki, vizsgálva az orvosok terápiás reagálásait is. A betegszámok mindhárom vizsgálatban tízezres nagyságrendűek, főleg nagy kockázatú betegektől származnak, hiszen kiderült, hogy a házi orvosoknál ezek állnak általában kezelés alatt.

A Ch-célértéken belül volt 2004-ben a résztvevők 11,7%-a, 2005-ben 22%-a, 2006-ban 30%-a. Ez első látásra kedvező eredménynek tekinthető, főleg a javulás okán, de a részletek nem voltak ilyen biztatóak. 2004-es vizsgálatban még csak igen, ahol az alacsony célérték elérési arányt 3 hónapos intervenció után meg lehetett duplázni, amelyet részben a kezelt arányának növelésével (kevesebb, mint felük volt kezelve), dózisemeléssel, illetve kombinációs kezelés beléptetésével érték el. Mindenesetre viszont az is kiderült, hogy a házi orvosok jelentős részét nem tudtuk befolyásolni a terápia beléptetésében, megválasztásában, változtatásában.

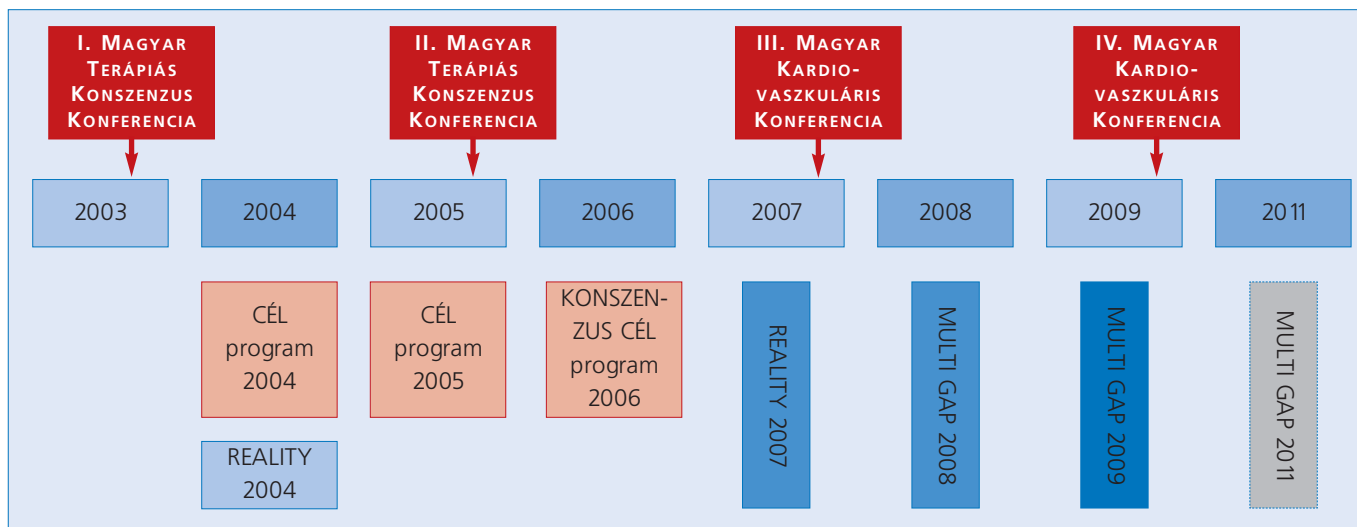
A későbbiekben, 2005-ben 22%-ról 28%-ra nőtt a célérték elérési arány, de 2006-ban a 30% nem változott (12).

A REALITY és MULTI GAP-vizsgálatok kisebb beteganyagban, 2004-ben csak szakorvosok, 2007-2009 között szak- és házi orvosok által kezelt CV eseménnyel rendelkező betegek terápiájának hatékonyságát vizsgálta. A kezelés elégtelen hatására utalt, hogy 2004-ben csak 20%-uk volt az LDL-C-célértéken. A vizsgálat megismétlése során 2008-ban szakorvosoknál már 41%, házi orvosoknál 32% volt az LDL-C-célérték elérési arány, míg 2009-ben a szakorvosok esetében tovább emelkedve 43% lett, a házi orvosoknál nem változott (13).





KONSZENZUS KONFERENCIA



1. ábra:
KONSZENZUS
KONFERENCIÁK és
korábbi vizsgálatok
időrendje

A jelentős javulás mögött a magasabb dózisban alkalmazott statin készítmények és a növekvő kombinációs kezelés aránya található. Ezek eredőjeként a korábban elérhetetlennek tartott 1,8 mmol/l-es célérték is reálissá vált az igen nagy rizikójú betegek közel 20%-ánál.

2009-ben az elmúlt 6 év hasonló vizsgálatainak összehasonlításáról készült tanulmány az átlag LDL-C-szint változásában jelentős javulást mutatott, amely ugyancsak a terápia hatékonyságának javulását demonstrálja.

A szakorvosok által kezelt betegek esetében a 2004-es 3,34 mmol/l-es LDL-Ch-szint a 2008-as MULTI GAP-vizsgálatban (14) 17%-kal, 0,5 mmol/l-rel csökkent 2,85 mmol/l-re, jóval közelebb kerülve a 2,5 mmol/l-es célértékhez. Házi orvosok esetében még nagyobb a javulás, 3,78 mmol/l-ről 3,05 mmol/l-re mérséklődött a kezelt betegek LDL-C-szintje. A Gould-féle metaanalízisre (15) alapozva, ahol több mint 200.000 beteg adatára támaszkodva 1,0 mmol/l-es LDL-Ch csökkenésre 27%-os CV morbiditás és 28%-os mortalitáscsökkenés járt együtt, ez a 0,7 mmol/l-es változás mintegy 20%-os relatív CV rizikó csökkenést pre-

disponál a szekunder prevenció betegek körében, ami a magyar kardiovaszkuláris halálozásban tendencia szerűen meg is jelenik, a szívinfarktusban meghalt betegek száma lényegesen, a standardizált halálozási arány 53%-kal csökkent (16). Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a kezelés kiterjesztése ellenére a 3,0 mmol/l feletti LDL-Ch-értékkel rendelkezők aránya a 2004-es 72% után 2008-ban még mindig 51% volt.

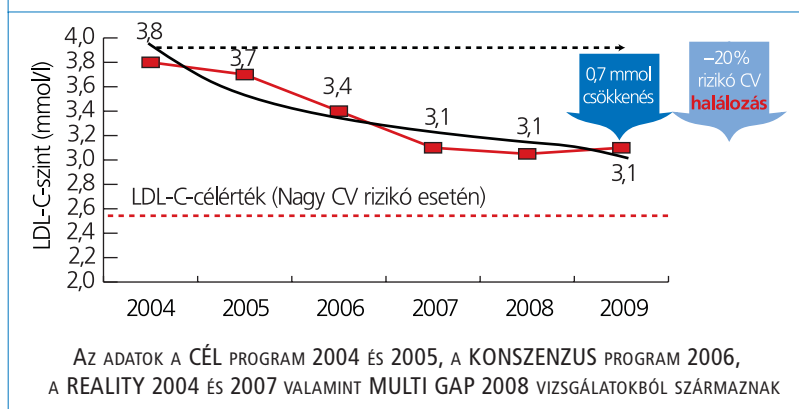
Az 1. ábra a Konszenzus Konferenciák és a végrehajtását is ellenőrző egyéb vizsgálatok időbeli elhelyezését mutatja.

A 2. ábrán az LDL-Ch-szint átlagainak változásai láthatók, amely a 2004-es 3,8 mmol/l-es szintről 3,1 mmol/l-re csökkent.

Összességében elégedettek lehetünk azzal, hogy részben a Kardiovaszkuláris konszenzus, a 100.000 példányban kiadott, rövid összefoglalót tartalmazó színes poszterek, és a hozzá kapcsolódó, a Konferencia háttéranyagát biztosító *Metabolizmus* különszám hatása nem maradt el.

Az irányelvek hatására intenzívebb kezelés, megfelelőbb dózisok, kombinációs kezelést is alkalmazó algoritmusok vannak kialakulóban a kardiológusok együttműködésével, akik a már jobban hozzáférhető intervenciók eljárásokhoz rutinszerűen intenzív statinkezelést társítanak.

2. ábra:
A házi orvosok által
kezelt nagy rizikójú
CV betegek átlagos
LDL-C-szintjének
alakulása az évek
során



**CÉLKITŰZÉS:
PLUSZ 10%
CÉLÉRTÉK ELÉRÉSI ARÁNY 2011-RE**



A 3. ábrán látható, hogy az LDL-Ch-célérték elérés a 2004-es 14%-ról 2008-ra 31%-ra növekedett, hasonlóan a Ch-re vonatkozó –



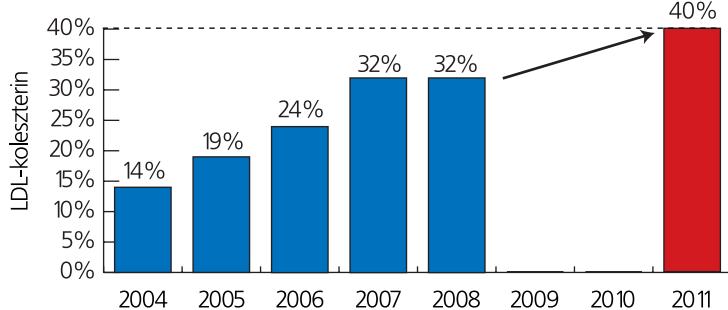


kissé rövidebb idő alatt létrejövő – 11,7%-ról 30%-ra történő emelkedéshez.

2011-ben lehetőségünk lesz a MULTI GAP-vizsgálatot megismételni. Ez alkalmat nyújt arra, hogy első ízben mi is felvállaljunk egy tervezést, még pontosabban célkitűzést. Mégpedig azt, hogy *Karádi és Paragh professzoroknak* a Konferencián történt és elfogadott kezdeményezése alapján a következő, 2011-es Konszenzus Konferencia időpontjára az LDL-C-célérték elérési arányát plusz 10%-kal növeljük, elérve háziorvosok esetében a 40%-ot, szakorvosok esetében az 50%-ot, amely együtt jár a kezelés utáni átlag LDL-C-szint további 0,2 mmol/l-es csökkenésével, ami 5%-os addicionális rizikócsökkenéssel párosulhat. Ennek teljesítése a 2011-es MULTI GAP-vizsgálattal lesz ellenőrizhető.

3. ábra:

A „PLUSZ 10%-kal a célértéken túl” című program a korábbi javuló koleszterin célérték elérési arányt szeretné a következő 2 évben 10%-kal javítva 40-50% fölé emelni



AZ ADATOK A CÉL PROGRAM 2004 ÉS 2005, A KONSZENZUS PROGRAM 2006, A REALITY 2004 ÉS 2007 VALAMINT MULTI GAP 2008 VIZSGÁLATOKBÓL SZÁRMAZNAK

VÁLTOZÁSOK A LIPID IRÁNYELVEKBEN A KONSZENZUS KONFERENCIÁN

A korábban opcionális kategóriaként használt igen nagy kockázatot a maga terápiás opciójával most standardizáltuk, a nagy kockázathoz hasonló célérték elérést várunk el az ebbe a kategóriába sorolt betegeknél is (Ch < 3,5 mmol/l, LDL-Ch < 1,8 mmol/l). Egy másik változtatás arra vonatkozott, hogy nem vonatkoztattunk el a reziduális rizikótól, ami az LDL-Ch-célérték elérése után fennmarad.

Lipid szempontból ez az atherogén dyslipidemia, a hypertriglyceridaemia és alacsony HDL-Ch-szint befolyásolását, célértékeik elérését jelenti, amelynek a tömörített összefoglaló táblázatban is helyet adtunk.

A harmadik, hogy elfogadva a kardiológusok javaslatát, nemcsak az akut koronária szindróma és stroke, hanem igen nagy kockázat fennállása esetén is a Ch-értéktől függetlenül intenzív, azonnali statinkezelést javasolunk. Ugyanakkor nem fogadtuk el azt a kezdeményezést, hogy minden CV beteg a Ch-értéktől függetlenül statint kapjon, mert ez a bevált célérték-szisztéma okafogyottá válását, az alkalmazási előiratokat illetően pedig inkongruenciát okozott volna.

IRODALOM

- Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trend in normotensive persons: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1154–1158.
- La Rosa C, He J, Vupputuri S. Effect statins on risk of coronary disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 285: 2340–2346.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
- Shalev V, Chodick G, Silber H, et al. Continuation of statin treatment and all cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Int Med* 2009; 169 (3): 260–8.
- Császár A. Az antilipidaemiás kezelés új szakaszai. *Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitáció*. 2009.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–65. *Rehabilitáció* 2009; 1 (2): 18–25.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH. Rosuvastatin to Prevent Vascular qEvents in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 286: 2487–2497.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis* 2007; 194: 1–45.
- A IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása. A koszorúér-eredetű, agyi- és perifériás érbetegségek kockázatának becsülésére, megelőzésére és kezelésére. 2009. november 6. *Metabolizmus* 2010; (Suppl A).
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. 2009; 16 (12): 121–137.
- Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy. A célértékek elérése. A hazai Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia, a CÉL1, CÉL2 és a Konszenzus CÉL 2006 program. *Metabolizmus* 2008; 6 (4): 208–213.
- Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, et al. Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során. *Orv Hetil* 2005; 146: 147–152.
- Reiber I, Paragh Gy. Hol járunk a lipid célértékek elérésében – a magyar MULTI GAP (Multi Goal Attainment Problem) – egy újabb vizsgálat eredményei a lipidcsökkentő kezelés alkalmazásáról, hatékonyságáról. *Metabolizmus* 2009; 7 (Suppl A).
- Gould AL, Jin DD, Cook JR, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 2007; 29: 778–794.
- Józan P. A heveny szívinfarktusban meghaltak száma és a standardizált halálozási arány. *Össznépesség 1993-2007. Forrás: Központi Statisztikai Hivatal. Személyes közlés.*

