

MÁRK LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup>, PADOS GYULA DR.<sup>2</sup>, KARÁDI ISTVÁN DR.<sup>3</sup>, PARAGH GYÖRGY DR.<sup>4</sup><sup>1</sup>Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula<sup>2</sup>Szent Imre Kórház, Endokrin Anyagcsere Profil, Lipid Részleg, Budapest<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>4</sup>Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

# TEGYÜK JOBBÁ A JÓT! MIÉRT VAN SZÜKSÉG A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓS IRÁNYELVEK FRISSÍTÉSÉRE?

A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ, TEKINTETTEL ARRA, HOGY A HALÁLESETEK NAGYOBB RÉSZÉT SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK OKOZZÁK, ORVOSI TEVÉKENYSÉGÜNK EGYIK SAROKPONTJA. A KÜLÖNBÖZŐ MAGYAR ORVOSI TÁRSASÁGOK A MOTESZ ÉGISZE ALATT 2005 NOVEMBERÉBEN TARTOTTÁK MEG A II. MAGYAR TERÁPIÁS KONSZENZUS KONFERENCIÁT. AZ AZÓTA MEGJELENT KLINIKAI TANULMÁNYOK ÉS A FRISSÍTÉSRE KERÜLT NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOK SZÜKSÉGESSÉ TESZIK A MAGYAR IRÁNYELVEK ÁTDOLGOZÁSÁT, AMINEK NÉHÁNY KIEMELT SZEMPONTJÁT TÁRGYALJA A JELEN KÖZLEMÉNY.

**Kulcsszavak:** kardiovaszkuláris prevenció, irányelvek, koleszterin, hipertónia

**MAKING THE GOOD BETTER. WHY DO WE NEED TO UPDATE THE GUIDELINES FOR PREVENTION? CONSIDERING THAT CARDIOVASCULAR DISEASES ARE THE LEADING CAUSE OF DEATH, THEIR PREVENTION SHOULD BE THE CRUCIAL POINT OF OUR EVERYDAY PRACTICE. THE VARIOUS HUNGARIAN MEDICAL ASSOCIATIONS ORGANIZED THE 2<sup>ND</sup> HUNGARIAN THERAPEUTIC CONSENSUS CONFERENCE IN NOVEMBER 2005 UNDER THE AUSPICES OF THE ASSOCIATION OF HUNGARIAN MEDICAL SOCIETIES (MOTESZ). THE CLINICAL STUDIES PUBLISHED SINCE THAT TIME AND THE UPDATED INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS URGE THE AMENDMENT OF HUNGARIAN GUIDELINES TO WHICH SOME EMPHASIZED POINTS OF VIEW ARE DISCUSSED IN THIS PUBLICATION.**

**Keywords:** cardiovascular prevention, guidelines, cholesterol, hypertension

2007 júniusában, a Helsinkiben megtartott Európai Atherosclerosis Kongresszuson Ian Graham, a Fourth Joint European Task Force (JTF4) elnökének előadásában előzetes ismertetést hallottunk a kardiovaszkuláris prevencióval foglalkozó európai társaságok 2007 őszén megjelenő legújabb irányelveiről (1). Többek között ez tette aktuálissá, hogy a megjelenés előtt álló európai irányelvek és az azt követően Magyarországon megrendezésre kerülő III. Magyar Terápiás Konszen-

zus Konferencia ajánlásai előtt összefoglaljuk a kardiovaszkuláris prevenció jelenlegi hazai helyzetét és felvázoljuk, hogy milyen kérdések megvitatása lenne aktuális.

Az utóbbi másfél évtizedben az orvosi gyakorlatot alapjaiban változtatták meg a nagy klinikai vizsgálatok. Ezek legtöbbször arra tervezték, hogy különböző beavatkozások (leginkább gyógyszeres kezelés) klinikai hatását vizsgálja. Fontosak-e a „mega-trial”-

ok? Az orvosnak a szakmai tapasztalata és tudása, valamint patofiziológiai és farmakológiai ismeretei mellett és azokon túl ismernie kell azoknak a nagy vizsgálatoknak az eredményeit, amelyek a betegek gyógyításában hozott döntéseit befolyásolhatják. Ezek a kardiovaszkuláris rendszert érintő klinikai kimenetelű vizsgálatok lehetnek „kemény” végpontúak (pl. az össz-mortalitás, a kardiovaszkuláris morbiditás, a halálos és nem-halálos szívinfarktus és stroke vizsgálata), lehetnek

„puha” végpontúak (pl. revaszkularizáció, szívelégtelenség miatti hospitalizáció vizsgálata) és lehetnek köztes (az angol nyelvű irodalomban „intermediate” vagy „surrogate”) végpontúak (pl. carotis intima-media vastagság, koronáriszűkület mérése).

Ma már reménytelen vállalkozás lenne akár egy szűkebb terület összes klinikai vizsgálatának ismerete, illetve naprakész követése. Ezt pótolják az egyes területek szakmai irányelvei, amelyek az utóbbi másfél évtizedben egyre nagyobb teret és népszerűséget nyerő Tényeken Alapuló Orvoslás (Evidence Based Medicine) bizonyítékaik nyomán, különböző szakmai társaságok konszenzusai alapján kerülnek elfogadásra. A cél az, hogy a megadott elveket minél több kolléga minél gyakrabban, sőt folyamatosan alkalmazza munkája során, ezért fontos, hogy a kidolgozásban minél több szakmai társaság szakemberei vegyenek részt. A nagy klinikai vizsgálatok eredményeinek és a nemzetközi irányelvek ajánlásainak adaptációjakor figyelembe kell venni a hazai viszonyokat. A siker alapeleme, a különböző szakmai társaságok véleményének figyelembe vétele mellett az alapellátás orvosainak megnyerése az ajánlások alkalmazására (1. táblázat).

### A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK GYAKORISÁGA

A legtöbb haláleset a világ fejlett országaiban kardiovaszkuláris okból következik be. Nemzetközi összehasonlításban a magyar adatok igen kedvezőtlenek még akkor is, ha csupán a környező országokat vesszük figyelembe. Kétségtelen, hogy 1994-ben egy kedvező fordulat állt be, amelynek következtében a hazai halálozási mutatók több évtizedes emelkedés után lassú javulásnak indultak, de a kardiovaszkuláris betegségek – természetesen – listavezetők maradtak (2, 3). 2005-ben Magyarországon a standardizált kardiovaszkuláris halálozás 504/100.000 volt (4), közel kétszerese az Amerikai Egyesült Államokénak, ahol 1993 és 2003 között további 22,1%-kal csökkent a több évtizede tartó kedvező változás keretében (5). A kardiovaszkuláris halálozás javításának szükségessége megkérdőjelez-

1. TÁBLÁZAT: MI TENNÉ A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓS AJÁNLÁSOKAT KÖNNYEBBEN HASZNÁLHATÓVÁ?

- EGYSZERŰEK ÉS KÖNNYEN ÁTLÁTHATÓAK LEGYENEK.
- MINÉL SZÉLESEBB KONSZENZUSON, ELFOGADOTT ELVEKEN ALAPULJANAK.
- AZ ÁLLAMI POLITIKA POZITÍV HOZZÁÁLLÁSA.
- LEGYEN AZ ORVOSNAK IDEJE AZ ALKALMAZÁSUKRA, NE LEGYEN TÚLSÁGOSAN IDŐIGÉNYES A HASZNÁLATUK.
- A BETEGEK POZITÍV HOZZÁÁLLÁSÁT ÉS EGYÜTTMŰKÖDÉSÉT FOLYAMATOSAN JAVÍTANI KELL EDUKÁCIÓ ÚTJÁN.

hetetlen, és ennek legkézenfekvőbb módja a prevenció kiterjesztése. A kardiovaszkuláris prevenció gyógyszereinek következetes alkalmazása költség-hatékony (6), de szükséges a nemgyógyszeres kezelés, az életmód-változtatás populációs méretű népszerűsítése is. Az irányelvek a teljes kardiovaszkuláris kockázat megállítására irányulnak, de minden egyes rizikófaktor csökkentése, illetve eliminálása szükséges (2. táblázat). Ha valamely kockázati tényező esetében nem tudunk célértéket elérni, akkor még nagyobb súlyt kell fektetni a többire, hogy azok nagyobb arányú csökkentésével mérsékeljük a teljes kockázatot.

### A SCORE-TÁBLÁZAT

Az európai ajánlások egyik legvitatottabb eleme a SCORE-táblázat, amelynek alacsonyabb és magasabb rizikójú országokra alkalmazandó változata ismert (7). A halálos kardiovaszkuláris események előfordulási gyakoriságát adja meg, és úgy tűnik, igény van arra, hogy nem csupán a fatális, hanem az összes eseménnyel számoljon (ennek a problémának a megoldását a kifejlesztés alatt álló SCORE-Plusz táblázat fogja segíteni). A magyar ajánlás az összes kardiovaszkuláris esemény problémáját Framingham-

táblázat alkalmazásának engedélyezésével oldotta meg.

A SCORE-táblázat elleni további kifogás, hogy a rizikó megállapításához csak a dohányzást, az életkort, a vérnyomást és a koleszterinszintet veszi figyelembe, nem számol a testsúly, a triglicerid, a HDL-koleszterin, a fizikai aktivitás, a családi anamnézis és a metabolikus szindróma kérdéseivel. Nem teljesen pontos a SCORE-táblázat, illetve túlságosan magas értéket ad a mortalitás előjelzésére olyan országokban, ahol az jelentős csökkenés alatt áll, különösen, ha a 60. életévre történő extrapolációt vesszük figyelembe.

A SCORE-rendszer másik gyengesége, hogy a fiatalok esetén, meglévő rizikófaktorok mellett is nagyon alacsony kockázatot ad meg, amit a 60 évre vonatkoztatott ugyanezen rizikófaktorok melletti relatív kockázat megállapításával lehet áthidalni. Nők esetén szintén túlságosan alacsony kockázatot adhat, emiatt mérlegelik a 10 évvel való kalibrálás alkalmazását.

### METABOLIKUS SZINDRÓMA

A metabolikus szindróma jelentőségéről már sok éve folyt vita, de a klinikai gyakorlat számára fontos és elérhető

2. TÁBLÁZAT: A PREVENTÍV STRATÉGIA ALKALMAZÁSA MELLETT SZÓLÓ ÉRVEK

- A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK A KORAI HALÁLOZÁS LEGGYAKORIBB OKAI, AZ EGÉSZSÉGÜGYI KIDÁDÁSOK LEGNAGYOBB TÉTELÉT KÉPEZIK.
- AZ ATEROZSKLERÓZIS SOK ÉV ALATT, LAPPANGVA FEJLŐDIK KI, AMIKOR TÜNETET OKOZ MÁR ÁLTALÁBAN ELŐREHALADOTT STÁDIUMBAN VAN.
- A KARDIOVASZKULÁRIS HALÁL LEGINKÁBB HIRTELEN ALAKUL KI BÁRMILYEN ORVOSI INTERVENCIÓ LEHETŐSÉGE ELŐTT. TERÁPIÁS BEAVATKOZÁSRA NINCS IDŐ ÉS LEHETŐSÉG.
- A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK NAGY SZÁMA SZOROSAN ÖSSZEFÜGG AZ ÉLETMÓDDAL, VALAMINT A MEGVÁLTOZTATHATÓ ÉLETTANI ÉS BIKÉMIAI TÉNYEZŐKKEL.
- KIMUTATOTT TÉNY, HOGY A RIZIKÓFAKTOROK ELIMINÁLÁSA CSÖKKENTTI A KARDIOVASZKULÁRIS MORBIDITÁST ÉS MORTALITÁST, KÜLÖNÖSEN NAGY KOCKÁZATÚ BETEGEKBN.

szintre az USA National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP) III 2001-ben közölt új megközelítése emelte (8).

Az I. MTKK 2003-as irányelveiben, egy európai viszonylatban mindenképpen, de szélesebb kitekintésben, mondhatni világviszonylatban is úttörő elem volt, hogy a metabolikus szindróma ATP III kritériumok szerint megállapított jelenléte alapján a beteget a nagy kockázatú csoportba lehetett sorolni. Ezt az elvet a II. MTKK 2005. november 3-án megerősítette, de a már sokkal szigorúbb IDF-kritériumokkal (9).

Ez a napi gyakorlatban azt jelenti, hogy a szindróma fennállásának mérlegelése minden kockázatba soroláskor szükséges. Ennek első lépésője a haskörfogat mérése, és ha ez, mint alapkritérium megvalósul, még két másik elemet kell keresnünk.

A metabolikus szindróma diagnózisa, ha ismert érbetegség is fennáll, az igen nagy kockázatú kategóriába való besorolást tesz szükségessé, ezzel alacsonyabb szintre téve a lipid-célértékeket.

Hogyan változott a metabolikus szindróma megítélése nemzetközi viszonylatban?

2005 őszén jelent meg Kahn és mtsai sokat idézett közleménye, amely megkérdőjelezi a szindróma meglétét (10). A vita még nem dőlt el, több érv szól a fennállás jogosságá mellett, de ha csak szimplán kardiovaszkuláris kockázati tényezők halmozódásának is tarjuk, a metabolikus szindróma fennállásának megállapítása nagyobb kardiovaszkuláris rizikót jelent.

Az amerikai ATP III 2004-es módosításában a metabolikus szindróma fennállása az igen magas kockázatba sorolás egyik tényezője lett (11). Ezt az új kockázati kategóriát lényegében átvette a II. MTKK.

A legújabb európai ajánlás elfogadja a metabolikus szindróma meglétét, de elsősorban a meglévő összetevő rizikófaktorok szövődésének tekinti, és az egyik komponens megléte esetén a többi keresésére hívja fel a figyelmet, és azután az összes eliminálására biztat. A szindróma jelenléte esetén kiemeli a fizikai aktivitás fokozását és a testsúlykontrollt a diabetes mellitus kialakulásának megakadályozása céljából.

## AJÁNLÁSOK A LIPIDSZINT CSÖKKENTÉSÉRE

A 2007 őszén kiadásra kerülő európai preventív irányelvek a 2003 szeptemberében közölteket (Third Joint Task Force Recommendations) dolgozzák át (7). Nem szabad elfelejtenünk, hogy a magyar ajánlások ezeket az I. MTKK-val 2003 novemberében követték, és, hogy azokat 2005-ben II. MTKK frissítette (1. ábra).

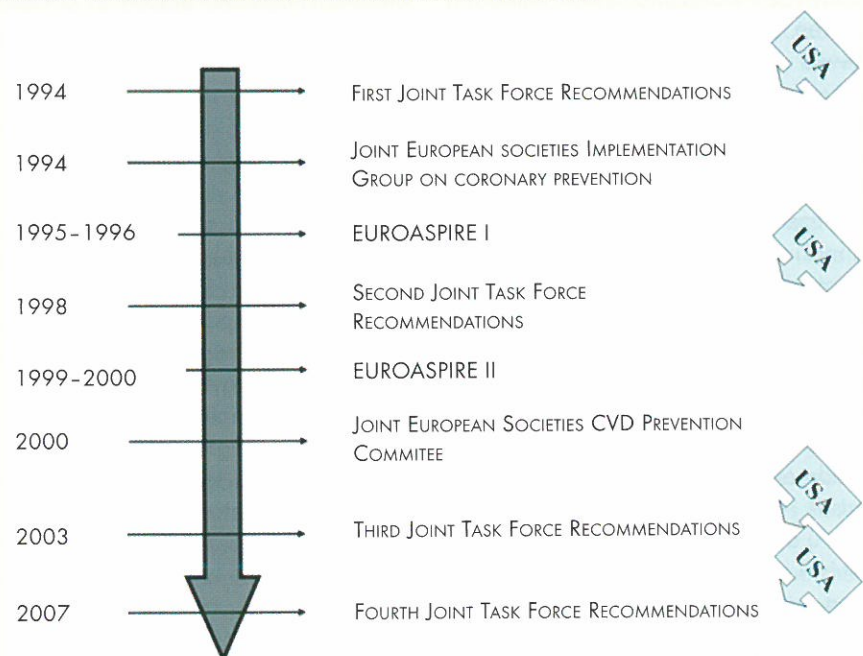
A legújabb európai ajánlásban nagy hangsúlyt fektetnek a diéta és fizikai tréning elterjesztésére és célértéknek magas rizikó esetén 4,5 mmol/l (vagy 4,0 mmol/l) összkoleszterinszintet és 2,5, illetve 2,0 mmol/l LDL-koleszterinszintet adnak meg. A magyar irányelvek szerint igen magas kockázat esetén az összkoleszterinszint célértéke 3,5 mmol/l, az LDL-koleszterin 1,8 mmol/l. Hogyan értékelendő ez az eltérés? Gond-e, hogy Magyarországon alacsonyabb értékeket várunk el? Abban, hogy az amerikai ajánlás 1,8 értéke helyett 2,0 mmol/l-t adnak meg Európában, részben az is benne van, hogy nem akarják automatikusan átváltani az amerikai 70, illetve 80 mg%-os értékeket, hanem könnyebben megjegyezhető, „kerek” mmol/l-es egységeket adnak meg. A számoláson túl is magasabbak az új európai ajánlás ezen értékei, de talán célszerűbb a már elfogadott hazai értékeknél maradni. Visszalépni nem

lenne tanácsos, annál is inkább nem, mert ha a korábbi tendenciák folytatódna, elképzelhető, hogy néhány év múlva még a jelenlegieknél is alacsonyabb célértékek lesznek.

Milyen változások, jelentős közlemények történtek a lipidcsökkentés területén az elmúlt 2-2,5 év alatt?

Először is az állapítható meg, hogy folytatódott a statinok diadalútja. Baigent és mtsai a Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) metaanalízisben 14 nagy statinos vizsgálat több mint 90 ezer beteg adatai alapján megerősítették, hogy a statinok kedvező hatásúak, hatékonyságuk nem függ a kiindulási LDL-, HDL-koleszterin és triglicerid-szinttől, az életkortól, a nemtől, a hipertónia és a diabetes mellitus jelenlététől. Az éresemények időbeni lefolyását elemezve azt állapították meg, hogy már egyéves kezelés után szignifikáns eredmény várható (12). Arra a kérdésre, hogy megelégedhetünk-e egy hagyományos, mérsékeltnek mondható kezeléssel vagy az intenzív terápiát érdemesebb-e favorizálni Canon és munkatársai 27.548 beteg adatait felölelő metaanalízise megerősíti azt az epidemiológiai megfigyelésekből és klinikai vizsgálatokból korábban levont tanulságot, hogy a kardiovaszkuláris események és az LDL-koleszterinszint között lineáris kapcsolat van, minél alacsonyabbra csökkentjük az LDL-koleszterinszintet,

1. ÁBRA: A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ ALAKULÁSA EURÓPÁBAN



annál többet használunk a betegeknek a klinikai végpontok csökkenése tekintetében (13). Ezen metaanalízisben négy nagy tanulmány, a TNT (Treating to New Targets), az IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid-Lowering), a PROVE IT TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction-22) és A-to-Z (Aggrastat-to-Zocor) szerepelt. A szerzők szerint a kérdést nem is úgy kellene felvetni, hogy melyik a jobb az intenzív vagy a hagyományos terápia, hanem úgy, hogy miként érhető el nagyobb arányban az előírt célértékek.

A magyarországi célértékek elérése tekintetében a REALITY (Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy) (14) és a háziorvosok praxisában bonyolított CÉL-program (15) közlése óta történt hasonló felmérés, a 2006-ban publikált SIMVA-GOAL-vizsgálat sem igazolt lényegi javulást (16). Valószínűleg az utóbbi időben, a nagyobb számban megjelent generikumok, illetve a rosuvastatin és az ezetimib piacra kerülése miatt a betegek nagyobb aránya éri el a célértékeket. 2006-ban közölték az EXPLORER-vizsgálatot. Ebben, a ma legerősebbnek tartható kettős kombinációval, 40 mg rosuvastatin és 10 mg ezetimib adásával 70%-os LDL-koleszterinszint csökkenést elérve, az 1,8 mmol/l célértéket „csak” a betegek 80%-a érte el (17). Ezek a számok azt sugallják, hogy igen magas kockázati kategória esetén ezetimib kombinációja nélkül kevés az esély arra, hogy célértéket érjünk el, és még ezetimibbel együtt is legalább a betegek 1/5-énél meg kell alkudnunk azzal, hogy csak megközelítjük azt. *Robinson* és *mtsai* több mint 80 ezer beteg adatait elemző metaanalízisük alapján az LDL-koleszterinszint csökkenésének jelentőségét hangsúlyozva megkérdőjelezik, hogy a statinok in vitro jól kimutatható pleiotróp hatásai befolyásolnák a klinikai végpontokat (18). A statinok mellékhatásaival foglalkozó felmérés eredményét közölték *McKenney* és *mtsai*. A National Lipid Association (NLA) adatai alapján is azt a következtetést vonják le, hogy a gyógyszercsoport adása biztonságos és a melléhatásoktól való félelem indokolatlan. Ha 1 millió magas koleszterinszintű ve-

szélyeztetett beteget kezelünk, évente 10 ezer szívrohamot és/vagy stroke-ot tudunk megelőzni, és súlyos nemkívánatos eseményt 1-2 betegen várhatunk. A probléma nem az, hogy túl sok betegnek van statin mellékhatása, hanem az, hogy túl sok azon betegek száma, akik a szükségtelen félelem miatt nem kapnak statint (19). Ugyanakkor a statin okozta mialgia előfordulása nem ritka, a PRIMO-study felmérése szerint 5-10%-ra tehető (20). A fibrátok a klinikai vizsgálatokat tekintve az utóbbi évek nagy vesztesei. Nagy várakozás előzte meg a 2005 őszén bemutatott FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) vizsgálatot, amely mikronizált fenofibráttal (Lipidil®) történt. Az eredmények nem igazolták a szer statinokkal összemérhető kedvező hatását. A vizsgálat nem igazolt különbséget az aktívan kezelt és a placebo-csoport között a primer végpontban (kardiovaszkuláris halálozás+nem-fatális szívizomelhalás), valamint az összhála-lozásban. Ugyanakkor szignifikánsan ritkább volt az összes kardiovaszkuláris esemény és a koronária-revaszkularizáció előfordulása fenofibrát alkalmazásával. A fibrát akkor volt kedvező hatású, ha adása alacsony HDL-koleszterin ( $p < 0,02$ ), vagy ha 4,5 mmol/l alatti összkoleszterin ( $p < 0,04$ ) és 3,0 mmol/l alatti LDL-koleszterin ( $p < 0,03$ ) esetén történt (21). Eszerint a fibrátot akkor kell adnunk, ha statinnal elértük az LDL-koleszterin megfelelő értékét és a HDL-koleszterinszint alacsony maradt, azaz a fibrátokat elsődlegesen statinokkal együtt adva kell alkalmaznunk, és a legcélszerűbb választás a kedvezőbb kombinálhatóság miatt a mikronizált fenofibrát.

Magyarországon a lipidcsökkentő terápiás lehetőségek közül még jelenleg is hiányzik az elhúzódo felszívódású nikotinsav (Niaspan®). Ez a korábbi formulációkhoz képest ritkábban okoz arcpírt (flush), ugyanakkor megtartotta a jól ismert lipidmoduláló hatását: az erélyes trigliceridszint-csökkentést és a kiváló HDL-koleszterinszint-emelést. A statin mellé adott Niaspan® ateroszklerózisra kifejtett kedvező hatását korábban leíró vizsgálatok (HATS – HDL Atherosclerosis Intervention Trial, ARBITER 2 – Arterial Biology for the Investigation of the

Treatment Effects of Reducing cholesterol) után 2006-ban közölték ez utóbbinak 2 évvel történt meghosszabbítását, az ARBITER 3-at (22), amely a szer carotis intima-media vastagságra gyakorolt antiateroszklerotikus hatását bizonyította.

## HIPERTÓNIA AJÁNLÁSOK

A rizikófaktorok nem önállóan, hanem együttesen fordulnak elő. Amerikai vizsgálatok szerint a hipertóniás felnőtt lakosság 40%-ánál másik rizikófaktoroként dyslipidaemia is előfordul (23, 24). *Selby* és *mtsai* által vizsgált populációban a betegek mintegy 56%-ánál a hipertónia és a dyslipidaemia együttesen fordult elő (25). Ezért is fontos a lipidcélértékek mellett a megfelelő vérnyomás-célértékek kialakítása, mert mindkét irányban való hatással hatékonyabban tudjuk csökkenteni a kardiovaszkuláris rizikót. A Magyar Hypertonia Társaság folyamatosan frissíti az irányelveit. 2007 nyarán jelentek meg a European Society of Hypertension (ESH) és a European Society of Cardiology (ESC) közös irányelvei az artériás hipertenzió kezeléséről (26). A 2003-ban kiadott korábbi ajánlások átdolgozását az időközben lezárult, nagyszámú beteg végzett vizsgálatok eredményei tették szükségessé. Az ún. normális vérnyomást 120–129/80–84 Hgmm-ben adják meg. A haskőrfogat tekintetében kevésbé szigorúak az IDF-értékeknél, kórosnak a férfiak esetében 102, nőknél 88 cm felett tartják azt. Az elsőnek választható szerként 5 gyógyszercsoportot jelölnek meg: tiazid diuretikumok, kalcium-antagonisták, ACE-gátlók, angiotenzin-receptor-blokkolók (ARB), és béta-blokkolók. A béta-blokkolókat önmagukban vagy különösen kombinációban tiazid diuretikummal metabolikus szindróma fennállásakor vagy diabetes mellitus nagy kockázata esetén nem ajánlják.

## VITAINDÍTÓ A III. MAGYAR TERÁPIÁS KONSZENZUS KONFERENCIÁN MEGVITATHATÓ KÉRDÉSEKRŐL

A 2005-ös II. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia (27) óta több jelentős változás történt, új vizsgálatok

kerültek közlésre és új nemzetközi ajánlások születtek. Utóbbiak közül kiemelendők az ESH és ESC irányelvei a hipertónia kezelésére (26), illetve a 2007 őszén megjelenő 8 európai társaság közös kardiovaszkuláris prevenció ajánlása.

A III. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencián 2007. november 9-én, és az előzetes előkészítő kerekasztal-megbeszéléseken a nemzetközi változásokat és a hazai tapasztalatokat kell számba venni. Elsősorban három területen, a kockázatbesorolásban, a célértékek megállapításában és a preventív kardioprotektív terápiában. Ennek során figyelemmel kell lenni arra, hogy ne legyen túl sok változtatás, illetve bővítés, amivel az irányelvek elterjedését, megismerését és alkalmazását megnehezítenénk. További fontos szempont az is, hogy ne szakadjunk el a nemzetközi ajánlásoktól.

Többekben felmerült, hogy a konferencia nevét, illetve címét, túl a „Terápiás Konszenzus”-on, ki kellene egészíteni, ki kellene bővíteni úgy, hogy a kardiovaszkuláris prevenció megjelenjen benne. Erre egy lehetséges alternatíva: „III. Magyar Kardiovaszkuláris Preventív Terápiás Konszenzus Konferencia”. Ezután állna külön a Konferencia ajánlása: „Ajánlások a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről”.

A kockázatbecslés területén át kell tekinteni, hogy az opcionálisan bevezetett, „igen nagy kockázatú” kategóriát megtartsuk-e (az új európai ajánlásban ilyen nincs), vagy lehetséges az is, hogy az „opcionális”-ból obligát kategóriát csináljunk.

A metabolikus szindrómával kapcsolatos vitákkal már a fentiekben foglalkoztunk. Ezek indokolják, hogy átgondoljuk, benntartható-e a szigorú célértékeivel a nagy kockázatú kategóriában. Ez elüt a nemzetközi gyakorlatól, bár nagyon sok előnyét láttuk. Miután az ATP III kritériumrendszere helyett 2005 után Európában az IDF ajánlása terjedtek el, a II. MTKK is ezeket vette át. A metabolikus szindróma diagnózisa az IDF definíciója alapján a szigorúbb kritériumok miatt kisebb kockázatú betegek mondható ki, ezáltal jóval több beteg kerül ebbe a csoportba, mint az ATP III ajánlása alapján. Ez azt jelenti, hogy az IDF-kritériumok szerint olyan, valójá-

ban kisebb kockázatú betegek kerülnek nagy kockázatú kategóriába, akik az ATP III definícióval nem lennének magas veszélyeztetettségűek. A novemberi konferencián egy elfogadható megoldás lehetne, hogy a metabolikus szindróma úgy maradna bent a nagy kockázatban, hogy átkerülne a diabetes mellől a „kardiovaszkuláris tünetektől mentes” nagy kockázatú csoportba (ahol többek között a SCORE és a Framingham-táblázat alapján besorolt nagy kockázatú betegek vannak). Ennek olyan racionális következményei lehetnének, hogy a koleszterin célértéke 4,5 helyett 5,0 mmol/l, a vérnyomás célértéke 130/80 helyett 140/90 Hgmm, a testtömegindex (BMI) célértéke 25 helyett 27 kg/m<sup>2</sup> lenne. Egyidejűleg ebben a formában az aszpirin és a preventív ACE-gátló kezelés indikációja elválhatna a diabeteszétől. A metabolikus szindrómával kapcsolatos lehetséges állásfoglalások alternatívája, hogy maradjon minden a régiben.

A jelenlegi ajánlásunkban szerepelnek egyes súlyos rizikófaktorok (pl. a koleszterinszint >8 mmol/l, vagy RR >180/110 Hgmm), amelyek önmagukban is a nagy kockázatba sorolást teszik szükségessé. Ezek közül az elmúlt években két kockázati tényező önálló nagy rizikójú szerepe kérdőjeleződött meg. Egyre több vizsgálat eredménye utal arra, hogy a CRP nem nyújt több információt a kockázatról (28), mint a klasszikus rizikófaktorok jelenléte (amelyek előfordulásai nem kaptak nagy rizikójú minősítést). A befejezett, nagy betegszámon végzett klinikai vizsgálatok (NORVIT, HOPE-2) nem igazolták, hogy a magas homociszteinszint folsavval és vitaminokkal történő csökkentése a kardiovaszkuláris események számának csökkenését eredményezné (29, 30, 31). Ugyanakkor továbbra is érvényes az az epidemiológiai megfigyelés, hogy a homocisztein magas szérumszintje esetén nagyobb a kardiovaszkuláris kockázat. A II. MTKK során a CRP és homocisztein nagy kockázatú kategóriára minősítő tényezőként szerepelnek ugyan, de abban a csoportban vannak, ahol nem egy, hanem legalább kettő jelenléte jelent nagy rizikót.

Érdemes megvitatni a SCORE- és Framingham-táblázat szerepét is. Az új európai ajánlás most sem fogja a

Framingham-pontrendszert használni, noha – ahogy a fentiekben utaltunk rá – az irányelvek kidolgozói tisztában vannak – a II. MTKK-án is vitatott – SCORE gyengeségeivel. Azzal, hogy a Framingham-táblázat használatát továbbra is engedjük, lehetőség van arra, hogy nemcsak a SCORE-rendszer által megadott fatális, hanem az összes kardiovaszkuláris esemény bekövetkezésének valószínűségét figyelembe vegyük. 2003-ban az I. MTKK során nem vettük át a SCORE-ajánlásból azt a nem egészen racionális ajánlást, hogy 60 éves korra extrapoláljuk az adatokat, mert így szinte minden korú férfi egyén nagy kockázatú lenne.

A célértékek megadásakor elhízás esetén egyenértékűként adtuk meg a BMI-t és a haskörfogatot. A 40 kg/m<sup>2</sup>-es BMI-vel rendelkezők önálló nagy kockázatba emelése jól bevált hazai kezdeményezés volt. Megfontolandó, hogy ezeken a területeken módosítsunk-e, de mindenképpen érdemes lesz átgondolni, hogy a kollégák által leggyakrabban használt táblázatos összefoglalóban helyet szorítsunk annak, hogy a „reális” cél a testsúlycsökkentésben 10%, mert a 25 vagy 27 BMI elérése magas kiindulási értékek esetén irreális.

A lipid-célértékekben – ahogy már utaltunk rá – az új európai ajánlás a 4,5 mmol/l, illetve 2,5 mmol/l koleszterin, illetve LDL-koleszterinértékeket megtartotta, opcionálisan 4,0, illetve 2,0 mmol/l-es értékek mellett. Ez utóbbiak a mi „igen nagy kockázatú” kategóriánk célértékeihez (3,5, illetve 1,8) állnak közel. Kérdés, hogy a magyar ajánlás eddigi értékein érdemes-e „lazítani”. További megfontolásoknak lehet tárgya, hogy a lipidboxban megjelenítsük-e, hogyha meglévő koronáriszűkület regresszióját akarjuk elérni, törekedni kell arra, hogy a beteg kiindulási értékéhez képest az LDL-koleszterinszint csökkenése 50%-nál nagyobb legyen.

A hazai ajánlástól eltérően JTF4-ben nem adnak meg triglicerid-, HDL-koleszterin-célértéket. Mi a saját ezirányú célértékeinket jónak és használhatónak tartjuk.

A hipertónia esetén figyelembe kell venni az ESH/ESC legújabb irányelveit (26) és a Magyar Hypertonia Társaság erre vonatkozó reflexióit. 2003-

ban az I. MTKK-án már az európaiaktól eltérve a diabétesz és a metabolikus szindróma a manifeszt kardiovaszkuláris betegség mellé kerültek, azokat egyenlő kockázatúnak tartva. Ezt a hazai Hypertonia Irányelvek is ajánlották. Az új európai ajánlásban a diabétesz mellé került a metabolikus szindróma, de nem a legnagyobb rizikót jelző ismert kardiovaszkuláris betegség kategóriában. Ha a III. MTKK során a diabéteszt és a metabolikus szindrómát továbbra is a nagy kockázatú kategóriában tarjuk, de egymástól különválasztjuk, akkor megoldható lenne, hogy a vérnyomást tekintve diabéteszben a célérték 130/80 Hgmm, metabolikus szindrómában pedig 140/90 Hgmm legyen.

A korábbi magyar irányelvekben a csökkent GFR-t (<60 ml) és mikroalbuminuriát (30–300 mg) besoroltuk az önmagukban nagy kockázatot jelentő állapotok kategóriájába. Az új európai ajánlás is hangsúlyozza e két tényező 20–30-szoros kockázatnövelő hatását, a vesekárosodás rizikó szerepét. A

diabétes mellitus területén jelentős esemény volt 2006-ban, hogy az EASD és az ADA közösen úgy foglalt állást, hogy manifeszt diabéteszben a diétával együtt kell indítani a metformin kezelést (32). Ha ezt elfogadjuk, akkor a konszenzus táblázatunkban a poszteren ezt meg kell jeleníteni, mert a jelenlegi szöveg szerint csak életmód-változtatás eredménytelensége után javasolt gyógyszeres kezelés.

A metformin előtérbe kerülését erősítheti az az amerikai ajánlás is, miszerint károsodott szénhidrát-anyagcsere (IGT, IFG) esetén is szóba jöhet metformin terápia. Ebben a hazai diabetológusok véleménye lesz a mértékadó. A preventív kardioprotektív terápia területén az új európai ajánlásban az aszpirin marad a korábbiak szerint, ACE-gátlót pedig változatlanul csak balkamra-diszfunkcióval járó koronáriabetegségben javasolják, míg ezt mi 2005-ben a II. MTKK során a balkamra-diszfunkció nélküli kardiovaszkuláris betegekre is kiterjesztettük. Diabéteszben az ARB-vel együtt javasoltuk,

ha még egy rizikófaktor vagy nephropathia is fennállt. Az aszpirin indikációját tekintve közel azonosak az európai és a magyar ajánlások: a JTF4 szerint tünetmentes betegeken akkor, ha a SCORE-táblázat szerint 10% felett van a halálozási valószínűség, a jelenleg érvényes magyar ajánlásban pedig metabolikus szindrómás férfiakban javasolt az adása. A III. MTKK-n ezekben a kérdésekben Kardiológus Szakmai Kollégium referálandó ajánlása (33) valamint a Magyar Kardiológusok Társasága képviselőinek véleménye lesz a meghatározó.

A legújabb hazai ajánlások a III. MTKK során 13 Társaság és az OALI közreműködésével kerülnek kialakításra. A fentiekben leírt megfontolások mellett sok más javaslat és ajánlás is megvitásra kerülhet a végleges állásfoglalás megszületése előtt, ami majd a Metabolizmus 2008. januári különszámában részletes formában, posztereken pedig rövidített változatban jut el a kardiovaszkuláris prevenció iránt érdeklődő kollégákhoz.

## IRODALOM

- Graham IA. A preview of the Fourth Joint European Societies Guidelines on the Prevention of Cardiovascular Disease in Clinical Practice. EAS 12. Jun 2007. Helsinki
- Józán P. Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? *Orv Hetil* 2003; 144: 451–460.
- Vargáné Hajdú P, Ádány R. A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban 1970-től 1997-ig. *Orv Hetil* 2000; 141: 601–607.
- Kern J, Strnad M, Coric T, et al. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. *BMJ* 2005; 331: 208–210.
- Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: 85–151.
- Malik IS, Bhatia VK, Kooner JS. Cost effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction. *Heart* 2001; 85: 539–543.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. 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 Heart J* 2003; 24: 1601–1610.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- Pados Gy. A kardiovaszkuláris veszélyeztettség kockázati kategóriái. *Metabolizmus* 2006; 4 (Suppl A): 20–23.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289–2304.
- 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.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438–445.
- Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, et al. Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során – Magyarország 2004. *Orvosi Hetilap* 2005; 146: 147–152.
- Paragh Gy, Pados Gy, Karádi I, et al. Mennyiben valósulnak meg a terápiás konszenzus konferencia irányelvei? – CÉL Program. *Metabolizmus* 2005; 3: 1–6.
- Császár A, Kékes E, Balogh S. Lipidcélértékek elérése – a „SIMVA-GOAL”-vizsgálat. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; 11: 524–526.
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 673–680.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (10): 1855–1862.
- McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 89C–94C.

20. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403–414.
21. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1829–1831.
22. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Cur Med Res Opin* 2006; 22: 2243–2250.
23. Working Group on Management of Patients with Hypertension and High Blood Cholesterol. *Ann Intern Med* 1991; 114: 224–237.
24. Mensah GA. The global burden of hypertension: good news and bad news. *Cardiol Clin* 2002; 20: 181–185.
25. Selby JV, Peng T, Karter AJ, et al. High rates of co-occurrence of hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and diabetes mellitus in a large managed care population. *Am J Manag Care* 2004; 10: 163–170.
26. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105–1187.
27. MOTESZ Interdiszciplináris Fórum: Szollár L, Farsang Cs, Romics L, Balogh S, de Chatel R, Csiba L, Farkas K, Halmy L, Jákó P, Jermendy Gy, Karádi I, Kiss I, Pados Gy, Paragh Gy, Vadász I, Winkler G, Zajkás G, Zámolyi K. II. Magyar Terápiás Konszenzus Ajánlás a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. Budapest, 2005. november 3. *Metabolizmus* 2006; 4 (Suppl 1): 1–75.
28. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *NEJM* 2004; 350: 1387–1397.
29. Bona KH, Njolstad J, Ueland PM, et al. for the NORVIT Trial Investigators: Homocysteine lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *NEJM* 2006; 354: 1578–1588.
30. Spence JD. Homocysteine: Call off the funeral. *Stroke* 2006; 37: 282–283.
31. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567–1577.
32. Nathan DM, Buse BJ, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1724.
33. Czuriga I, Kancz S, Karlócai K, Zámolyi K. A cardiovascularis betegségek megelőzése a napi orvosi gyakorlatban – Kardiológiai Szakmai Kollégium. *Kardiológiai Útmutató* 2007; 8–18.

### III. MAGYAR TERÁPIÁS KONSZENZUS KONFERENCIA A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSÉRŐL ÉS PREVENTÍV KEZELÉSÉRŐL

A MOTESZ interdiszciplináris fóruma keretében,  
a korábbi 2003-as és 2005-ös rendezvény után

**2007. november 9-én pénteken 10.00–14.00 óráig**

kerül sorra Budapesten, a Stefánia Palotában a III. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia.

A Konferencia témája az ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségek megelőzése és preventív kezelése. 2003-ban 9, 2005-ben 13 orvosi társaság és az OALI részvételével rendeztük meg, ahol konszenzust alakítottunk ki a betegek kockázat-besorolásáról, az egyes kockázati kategóriákba tartozó célértékekről és azok életmódváltozással és preventív gyógyszeres kezelésével való eléréséről.

A 2007. november 9-én megrendezésre kerülő III. Konszenzus Konferencián az eltelt két év új eredményeit és az egyes szakmai területek irányelveinek változásait, szükségszerűen módosításait fogjuk prezentálni, a 14 társaság egy, vagy két – a témában legilletékesebb – vezető szakembere részvételével.