

PADOS GYULA DR^{1.}, KARÁDI ISTVÁN DR^{2.}, PARAGH GYÖRGY DR^{3.}

¹Szt. Imre Kórház, KMC Lipid Részleg, Budapest; ²Semmelweis Egyetem ÁOK, III. Belklinika, Budapest;

³DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE

A hazai Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferenciák és a CÉL1, CÉL2 és Konszenzus CÉL 2006-program

A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSÉRE HÁROM KONSZENZUS KONFERENCIÁT SZERVEZTEK, AHOL MEGÁLLAPODÁS SZÜLETETT A KOCKÁZAT-BESOROLÁSBAN, VALAMINT A NAGY RIZIKÓFAKTOROKHOZ TARTOZÓ CÉLÉRTÉKEK KIJELÖLÉSÉBEN. NAGY KOCKÁZAT ESETÉN A CH-CÉLÉRTÉK <4,5 MMOL/L, A VÉRNYOMÁSÉ <130/80 HGMM, A HASKÖRFOGATÉ <94/80 CM, MÍG DIABÉTESZBEN AZ ÉHOMI VÉRCUKOR <6,0 MMOL/L. HÁROM ÚN. CÉL-PROGRAM KERETÉBEN MÉRTÉK FEL, HOGY A KONSZENZUS KONFERENCIA IRÁNYELVEI A KOCKÁZAT-BESOROLÁSBAN ÉS A CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉBEN HOGYAN VALÓSULTAK MEG ÉS HOGY UTÓBBIAK HOGY VOLTAK BEFOLYÁSOLHATÓK. MEGÁLLAPÍTHATÓ VOLT, HOGY A 2004-ES VIZSGÁLATBAN A CH-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSI ARÁNY NAGY KOCKÁZATÚAK KÖZÖTT CSAK 11,5% VOLT, AMI EDUKÁCIÓRA ÉS INTERVENCIÓRA 22,7%-RA EMELKEDETT. 2005-BEN – KÜLÖNBÖZŐ, DE A 2004-ES POPULÁCIÓHOZ HASONLÓ BETEGEKBEN – EZ AZ ARÁNY 22% VOLT (INTERVENCIÓ UTÁN 28%), 2006-BAN PEDIG 30,1%. AZ ÁTLAG CH-SZINT 2004-BEN 6,0 MMOL/L, 2005-BEN 5,54 MMOL/L, 2006-BAN 5,32 MMOL/L VOLT, INTERVENCIÓRA LEFELE TENDÁLT. A KEZELT BETEGEK ARÁNYA 40% KÖRÜL VOLT, DE KÖZTÜK IS ALACSONY VOLT A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE. EZT MAGYARÁZHATJÁK RÉSZBEN AZ ALKALMAZOTT INSZUFFICIENS STATINDÓZISOK, RÉSZBEN AZ A TÉNY, HOGY A STATIN-EZETIMIB KOMBINÁCIÓS TERÁPIA MÉG NEM VOLT SZÉLES KÖRBE ELTERJEDT. A CH – LDL-CH-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉNEK EGYIK ALTERNATÍVÁJA A STATINDÓZIS TITRÁLÁSA, AMI AZONBAN NÖVELHETI A MELLÉKHATÁSOKAT, A MÁSIK, A BIZTONSÁGOS, HATÉKONY STATIN-EZETIMIB KOMBINÁCIÓ. A CÉL 2006-PROGRAMBAN A BMI-CÉLÉRTÉKET CSAK 22%, A VÉRCUKORÉT 17,8%, AZ ÚJ VÉRNYOMÁS CÉLT (<130/80 HGMM) 54%-A ÉRTE EL E BETEGEKNEK. AZ IGEN NAGY KOCKÁZATÚ KATEGÓRIÁHOZ TARTOZÓ CÉLÉRTÉKET (<3,5 MMOL/L) CSAK 4,5% ÉRTE EL.

Kulcsszavak: CÉL-program, kockázat-besorolás, Ch-célérték, BMI-célérték, vérnyomás-célérték

ACHIEVING THE GOALS. THE GUIDELINES OF THE HUNGARIAN CARDIOVASCULAR CONSENSUS CONFERENCES AND THE CÉL1, CÉL2 AND CONSENSUS CÉL 2006 PROGRAMME. THE GUIDELINES OF THE HUNGARIAN CARDIOVASCULAR CONSENSUS CONFERENCES AND THE CÉL1, CÉL2 AND CONSENSUS CÉL 2006 PROGRAMME THREE CONSENSUS CONFERENCES WERE ORGANISED ABOUT THE SUBJECT HOW TO PREVENT CARDIOVASCULAR DISEASES. DURING THESE CONFERENCES CONSENSUS WAS ESTABLISHED CONCERNING THE PRINCIPALS OF CATEGORISING RISK, AS WELL AS THE GOALS OF MAJOR RISK FACTORS WERE DETERMINED. IN CASE OF HIGH RISK, THE TARGET VALUE OF CHOLESTEROL IS <4.5 MMOL/L, THAT OF BLOOD PRESSURE IS <130/80 HGMM, WAIST CIRCUMFERENCE BEING <94/80 CM, WHILE BLOOD SUGAR LEVEL IN DIABETIC PATIENTS IS <6.0 MMOL/L. IT HAS BEEN EXAMINED AT 3 CÉL PROGRAMMES HOW THE RECOMMENDATIONS OF THE CONFERENCE CAN BE IMPLEMENTED AND HOW THIS IMPLEMENTATION PROCESS CAN BE INFLUENCED. IT WAS ESTABLISHED THAT IN 2004 THE ACHIEVEMENT OF THE CHOLESTEROL GOAL IN HIGH RISK PATIENTS WAS ONLY 11.5%, WHICH COULD BE INCREASED BY EDUCATION AND INTERVENTION TO 22.7%. IN 2005, WITH DIFFERENT BUT SIMILAR PATIENTS, THIS RATIO WAS 22% (AFTER INTERVENTION 28%), WHICH ROSE TO 30.1% IN 2006. THE BASELINE AVERAGE CHOLESTEROL LEVEL WAS 6.0 MMOL/L IN 2004, 5.54 MMOL/L IN 2005, AND 5.32 MMOL/L IN 2006, SHOWING A LOWERING TENDENCY FOLLOWING THE INTERVENTIONS. THE RATIO OF THE TREATED PATIENTS WAS APPROXIMATELY 40%. HOWEVER, THE PROPORTION OF THOSE ACHIEVING THE GOALS WAS LOW EVEN AMONG THEM. THIS CAN BE ATTRIBUTED PARTLY TO ADMINISTERING INSUFFICIENT STATIN DOSES, PARTLY TO THE FACT THAT THE THERAPY WITH STATIN-ESETIMIBE COMBINATION IS STILL NOT WIDESPREAD ENOUGH. ONE ALTERNATIVE FOR ACHIEVING THE CH GOAL IS THE TITRATION OF THE STATIN DOSE, WHICH, HOWEVER, CAN INCREASE THE ADVERSE EFFECTS, WHILE THE OTHER WAY IS THE EFFECTIVE AND SAFETY STATIN-EZETIMIBE COMBINATION. IN THE CÉL 2006 PROGRAMME THE BMI GOAL WAS ONLY ACHIEVED BY 22%, WHILE THE BLOOD SUGAR TARGET VALUE BY 17.8%, THE NEW BLOOD PRESSURE GOAL (130/80 HGMM) BEING ACHIEVED BY 54% OF THE PATIENTS INVOLVED. IN THE VERY HIGH RISK CATEGORY GROUP THE ACHIEVEMENT OF THE CHOLESTEROL GOAL (<3.5 MMOL/L) WAS ONLY 4.5%.

Keywords: CÉL programme, categorising risk, the target value of cholesterol, BMI goal and the target value of blood pressure

HATÁRÉRTÉK, CÉLÉRTÉK

Mielőtt a célérték fogalma elterjedt volna a kardiovaszkuláris megbetegedések prevenciójában, az 1980-1990-es években a határértékek voltak előtérben. A lipidológiában pl. az 1970-es években a 7,8 mmol/l-es, az 1980-as években 6,5 mmol/l-es, az 1990-es években 5,2 mmol/l-es koleszterin (Ch) értéket tekintették a normális szint felső határának. Korábban elvileg azt kellett kezelni, akinek a Ch értéke meghaladta a felső határértéket. Ez a koncepció a későbbiekben két irányban is változott. Részben azaz, hogy előtérbe került a globális kardiovaszkuláris kockázat fogalma, amely szerint a kezelés megkezdése nemcsak egy adott Ch értéktől, hanem inkább a beteg teljes kardiovaszkuláris rizikójától függ. Ugyanakkor a nagy vizsgálatok eredménye alapján kialakultak ún. célértékek, amelyeket elérve a kardiovaszkuláris kockázat, a morbiditás és a mortalitás szignifikáns csökkenése volt kimutatható. Ez az ajánlás nemcsak a lipidológia, hanem az egyéb súlyos nagy rizikófaktorok területén, a hipertónia, az obesitás, a diabétesz területén is elterjedt. A célértékek bevezetésével egyúttal a határértékek is lejjebb kerültek. Vizsgálatok bizonyították, hogy 7,8 mmol/l-es Ch-érték mellett 4-szer, 6,5 mmol/l-es szintnél 2-szer annyi kardiovaszkuláris esemény, infarktus fordul elő, mint 5,2 mmol/l alatt. A nemzetközi ajánlásokban is megjelentek a célértékek, amelyeket a Ch helyett – vagy mellett – az LDL-Ch szintre vonatkoztattak. Az amerikai ATPIII irányelvei (1) szerint 2,6 mmol/l-es LDL-Ch értéket, az európai ajánlásokban 3,0 mmol/l, majd 2,5 mmol/l-es célértéket (2) jelölték meg, amelyek már 5,0 mmol/l alatti Ch értékeknek feleltek meg. Végül is a célértékek és a határértékek összemósították, a célértékeket a rizikóhelyzettől függő határértéknek tekintették.

IRÁNYELVEK

A nemzetközi ajánlások nyomán a Magyar Atherosclerosis Társaság kezdeményezésére hazánkban is megindult egy folyamat, amely a különböző rizikófaktorokat képviselő társaságok közötti konszenzus kialakítására vállalkozott. Először 2003-ban még 9, majd 2005-ben 13, 2007-ben 15

társaság, valamint a Kardiológus Szakmai Kollégium és az OALI bevonásával (3) megegyezések születtek a kockázat-besorolásban, a nagy rizikófaktorok értékeinek számszerű kijelölésében, a célértékek elérési módjának alapelveiben és az ún. kardioprotektív preventív gyógyszeres terápia elveiben.

NAGY KOCKÁZAT

Az eddigi három konszenzus konferencián egymáshoz képest alapvető változások nem történtek. A hangsúly a nagy kockázat definiálására, a hozzátartozó célértékek megállapítására esett. Mindhárom konferencián a nagy kockázatba soroltuk a kardiovaszkuláris betegségeket és a diabétes mellitust, majd ide került a krónikus veseelégtelenség és a tünetmentes nagy kockázatú csoportba a metabolikus szindróma. Már a 2005-ös Konszenzus Konferencián kiemeltünk olyan egyes súlyos rizikófaktorokat, mint pl. a 8,0 mmol/l-es Ch-t vagy a 180/110 Hgmm-es vérnyomást vagy 40 kg/m² feletti testtömegindexet, amelyek önmagukban – más rizikófaktor jelenléte nélkül is – nagy kockázatúnak tekinthetők. Ezeknek a sorát később bővítettük. Ebben a tünetmentes nagy kockázatú jelentő kategóriában a metabolikus szindróma mellé a SCORE chart-tal kiszámítható nagy fatális kardiovaszkuláris kockázat (≥5%/10 év) is bekerült, majd legújabbban az ún. globális kardiometabolikus kockázat is, (4) amely a tradicionális rizikófaktorokon kívül egyéb

emerging rizikófaktorokat is magában foglal és 3 tradicionális plusz 1 egyéb rizikófaktor esetén szintén nagy kockázatot definiál.

A NAGY RIZIKÓFAKTOROK ÉS CÉLÉRTÉKEK

A három konszenzus konferencia során nem volt lényeges változás a nagy rizikófaktorok célértékeiben. A Ch vonatkozásában, nagy kockázatban kezdetűl a 2,5 mmol/l-es LDL-Ch, illetve annak megfelelő 4,5 mmol/l-es össz-Ch célértéket adtuk meg (1. táblázat). Lipid szempontból többirányú kiegészítés történt. Figyelemmel a 2004-es ATPIII irányelvekre, opcionálisan létrehoztuk az igen nagy kockázatú kategóriát is, azokra az esetekre, ahol a kardiovaszkuláris megbetegedés mellett vagy diabétes mellitus, vagy metabolikus szindróma, vagy erős dohányzás áll fenn, vagy akut koronária szindróma.

Egy másik megállapítás, hogy ahol az ateroszklerózis progresszió megállapítható és megfordítható, az 1,8-2,0 mmol/l alatti LDL-Ch értéktartomány. A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ezt megerősítve egy újabb kiemelt ajánlást tett a lipidterápiára vonatkozóan, mégpedig azt, hogy az LDL-Ch-célérték elérésének prioritása mellett a nagy rizikójú betegek részére a minimális 50%-os LDL-Ch csökkentés biztosítását is javasolja. Az eddigi regressziós vizsgálatok alapján 10%-os LDL-Ch-szint csökkenés további 1% plakkvolumen csökkenést eredményez. A sze-

1. TÁBLÁZAT: CÉLÉRTÉKEK LIPIDANYAGCSERE VONATKOZÁSBAN (MMOL/L)

IGEN NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT CV-BETEGSÉG PLUSZ: • DIABÉTESZ, VAGY • „ERŐS” DOHÁNYZÁS, VAGY • METABOLIKUS SZINDRÓMA VAGY • AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA	NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT • KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK • DIABÉTES MELLITUS • KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG	KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT (LÁSD KOCKÁZATBESOROLÁST)
KOLESZTERIN (Ch) <3,5 MMOL/L LDL-Ch <1,8 MMOL/L	KOLESZTERIN <4,5 MMOL/L LDL-Ch <2,5 MMOL/L TRIGLICERID <1,7 MMOL/L HDL-Ch >1,0 MMOL/L (FFI) >1,3 MMOL/L (NŐ)	KOLESZTERIN <5,0 MMOL/L LDL-Ch <3,0 MMOL/L TRIGLICERID <1,7 MMOL/L HDL-Ch >1,0 MMOL/L (FFI) >1,3 MMOL/L (NŐ)
HA ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS UTÁN A Ch ÉS LDL-Ch-ÉRTÉK A CÉLÉRTÉK FELETT MARAD, VAGY A KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES ÁLLAPOTBAN A KOCKÁZAT ≥5% (SCORE TÁBLÁZAT), AKKOR GYÓGYSZERES KEZELÉS JAVASOLT (STATIN, EZETIMIB, FIBRÁT, NIKOTINSAV, ω-3, VAGY KOMBINÁCIÓIK).		
A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉNEK PRIORITÁSA MELLETT KÍVÁNATOS AZ LDL-Ch-SZINT >50%-OS CSÖKKENTÉSE AZ ATEROZSKLERÓZIS REGRESSZIÓJÁNAK ELÉRÉSÉHEZ.		
AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA ESETÉN A Ch-ÉRTÉKTŐL FÜGGETLENÜL STATIN JAVASOLT.		

kunder prevencióban tehát a nagy kockázatú betegekben olyan hatékony gyógyszeres kezelést kell alkalmazni, amely alkalmas a célérték elérése mellett a regresszióhoz vezető >50%-os LDL-Ch-szint – lehetőleg 2,0 mmol/l alá történő – csökkentésére.

Emellett lipid szempontból megtartottuk a közepes és kis kockázatú kategóriát. Hypercholesterinoemia mellett jelenlévő 2 vagy több nagy rizikófaktor esetén közepes, 0 vagy 1 rizikófaktor esetén kis kockázatról beszélünk.

Az elhízás vonatkozásában nagy kockázatú betegségben 25 kg/m²-es, tünetmentes nagy kockázatú állapotban 27 kg/m²-es BMI-t tekintettük célértéknek. Újabban ekvivalensként a haskörfogat értéket is szerepeltettük, miszerint 102 cm versus 88 cm, illetve tünetmentes nagy kockázatban 94 cm versus 80 cm-es haskörfogat a célérték. Hipertóniában még a klasszikus 140/90 Hgmm-es célértéket alkalmaztuk, amelyet újabban tovább szigorítottunk 130/80 Hgmm-re. Diabétiszben az éhomi vércukor-célértéket változatlanul hagytuk 6,0 mmol/l-ben.

Mindezek a célértékek összhangban vannak a preventív kardiovaszkuláris európai 2007-es ajánlással, és az ATPIII. alapelveivel is.

AZ IRÁNYELVEK VÉGREHAJTÁSÁNAK FELMÉRÉSE

Minden irányelv elsősorban annyit ér, amennyit megvalósítanak belőle. A Kardiovaszkuláris Preventív Terápiás Konszenzus Konferenciák utóéletéhez tartozik, hogy képet kapjunk arról, hogy az ajánlások milyen mértékben váltak ismertté a háziorvosok között és mennyire befolyásolja őket mindennapi praxisukban. Erre vonatkozóan először a 2003-as I. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia után 2004-ben a Magyar Atherosclerosis, Belgyógyász és Kardiológus Társaság közreműködésével egy ún. CÉL-programot (Célok és Értékek a Lipid terápiaiban) indítottunk el a háziorvosok által gondozott betegek teljes rizikóstátusának, kockázati besorolásának és célértékek elérésének a felmérésére. A háziorvosokat egy megyei koordinátori hálózat segítette oktatási kurzusokkal, írásos anyagokkal, a Te-

rapiás Konszenzus részletes megismertetésével.

CÉL1-PROGRAM

A CÉL1-programban (5, 6) 300 háziorvos 18.142 gondozást igénylő betegét sikerült bevonni, ebből 15.404 páciens adatai voltak feldolgozhatók. A résztvevő orvosok számítógépes programot kaptak, amely a beteg adatainak bevitele után kiírta számukra a kockázat-besorolást, a besorolásnak megfelelő koleszterin, triglicerid, HDL-Ch, vérnyomás, vércukor és BMI célértékeket és javaslatot tett, hogy hol kell beavatkozni, hogy a célértékeket elérjük és a kezelés módjára is (életmód plusz sz. e. gyógyszer) írásos ajánlást tett. Az első adatfelvétel után elsősorban edukációs intervenció révén próbáltuk befolyásolni a célértékek elérését, a kezelték arányát, felmérni a 3-6 hónap után bekövetkező változásokat.

A CÉL1-program keretében a nagy kockázatba tartozó vizsgáltak 11,5%-a érte el koleszterin-célértéket (<4,5 mmol/l a nagy kockázatú betegségekben, illetve 5,0 mmol/l a tünetmentes nagy kockázatú állapotban). Ebben a beteg populációban a Ch-szint átlaga 5,9 mmol/l volt, ami meghaladta a lakossági átlagot (5,7 mmol/l), a trigliceridszint – 2,12 mmol/l – pedig a normális felső határát (1,7 mmol/l). A nagy kockázatúak 80%-ának 5,0 mmol/l felett volt a koleszterinszintje.

A nagy kockázatú betegek 46%-a kapott antilipémiás, főleg statinterápiát, 54% pedig nem. 6.507 nagy kockázatú beteg sorsát követve a koleszterin-célértéket elérték aránya 11,5%-ról 22,7%-ra nőtt. A kezelték között a célértéket elérték aránya 19% volt, ez intervencióra 33%-ra emelkedett. A nem kezelték csoportjában 29%-nál indítottak el az intervenció hatására új lipidszintcsökkentő kezelést. A már korábban kezelés alatt álló, de azzal célértéket el nem ért betegek 14-15%-nál változtattak a terápián. 6.507 nagy kockázatú betegben a lipidparaméterek közül a Ch-szint átlag 6,0 mmol/l-ről 5,3 mmol/l-re, 11,6%-kal, az LDL-Ch 3,7 mmol/l-ről 3,1 mmol/l-re 16,2%-kal, a trigliceridszint 2,2 mmol/l-ről 1,9 mmol/l-re, 11,6%-kal szignifikánsan csökkent. Az I. vizitnél 19%, a II. vizitnél viszont már

38%-nak volt az össz-Ch-szintje 5,0 mmol/l alatt. Végeredményben a Ch-célértéket elérték aránya az intervenció után 11,5%-kal 22,7%-ra emelkedett, tehát megduplázódott. Eközben a kezelték aránya is nőtt.

A CÉL2,5-PROGRAM

A második CÉL-program (7), amelyet 2005-ben indítottunk, 120 háziorvos 24.000 betegének adataival indult, amelyből 12.101 beteg adata volt feldolgozható. Átlagéletkoruk 57,8 év, átlagsúlyuk 78,8 kg, átlag BMI 28,3 kg/m² volt. A betegek Ch-szintjének átlaga 5,56 mmol/l, az LDL-Ch 3,55 mmol/l, a triglicerid átlag 1,85 mmol/l volt.

A CÉL 2,5-vizsgálatban a betegek 36%-a részesült statinkezelésben. 3 hónapos kontroll során intervenció mellett a koleszterinszint 5,54 mmol/l-ről 5,34 mmol/l-re csökkent, a trigliceridszint minimálisan mérséklődött 1,87 mmol/l-ről 1,81 mmol/l-re. A nagy rizikócsoportba tartozó betegek (n=6546) 22%-a volt a Ch-célértéken, az LDL-Ch vonatkozásban pedig 16%. Az 1,7 mmol/l-es triglicerid-célérték alatt volt a betegek 38%-a. A nagy rizikócsoportba tartozó betegeknél történt intervenció után a 22%-os célérték elérési arány 28%-ra nőtt.

KONSZENZUS CÉL-PROGRAM 2006

Ebben a harmadik CÉL-programban 68 háziorvos 11.824 betege vett részt. A háziorvos kollégák számítógépére telepített konszenzus modul ismételt vizitek során elemezte a kardiovaszkuláris rizikófaktorokat. A 2006-os CÉL-programban a nagy rizikófaktorokat képviselő orvosi társaságok is részt vettek. Végül teljes körű, minden paraméterre vonatkozó adatfelvétel 6.550 betegnél állt rendelkezésre. A programban, túllépve az előzőkön, nemcsak a lipidparaméterekben az intervenció hatására bekövetkező változásokat, hanem a vérnyomás, vércukor, haskörfogat, BMI-célértékek elérését és befolyásolási lehetőségeit is felmértük. A betegek átlag koleszterinszintje 5,52 mmol/l, trigliceridszintje 1,89 mmol/l, HDL-Ch-értéke 1,34 mmol/l, vércukorértéke 6,24 mmol/l volt. Külön elemeztük

a nagy kardiovaszkuláris rizikójú, valamint az igen nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegek adatait. A nagy kockázatú betegek válogatás nélküli csoportjában 21,6% érte el a célértéket, ezen belül a kezelték 27,2%-a. Ugyanakkor abban a csökkent létszámú csoportban, akik jobb compliance-ük miatt tovább – 3-6 hónapig – követhetők voltak, 30,1% volt a célértéken. A követés során ez az arány már nem növekedett, 30,1% maradt. A célérték elérése ebben a csoportban a kezelték között magasabb volt, 34,8%, amely intervencióra 37,6%-ra nőtt.

Az igen nagy rizikójú csoportban viszont csak 4,5% volt a Ch-célértéket elérték aránya.

A nagy kockázatú betegek vérnyomás-átlag 134/81 Hgmm volt. Ezek között a legújabb (III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus) vérnyomás-célértéket (130/80 Hgmm) 54,0% érte el. A 11.824 betegből 2.396-nak volt diabétesze (20%), köztük 40% az igen nagy kockázatú csoportba volt sorolható a kardiovaszkuláris betegség egyidejű jelenléte miatt. A diabéteszes populáció átlag kiindulási éhomi vércukorértéke 8,27 mmol/l, ami az intervenció során enyhén, 8,15 mmol/l-re csökkent. Diabéteszekben a Ch-célérték elérése alacsonyabb, 15,9% volt.

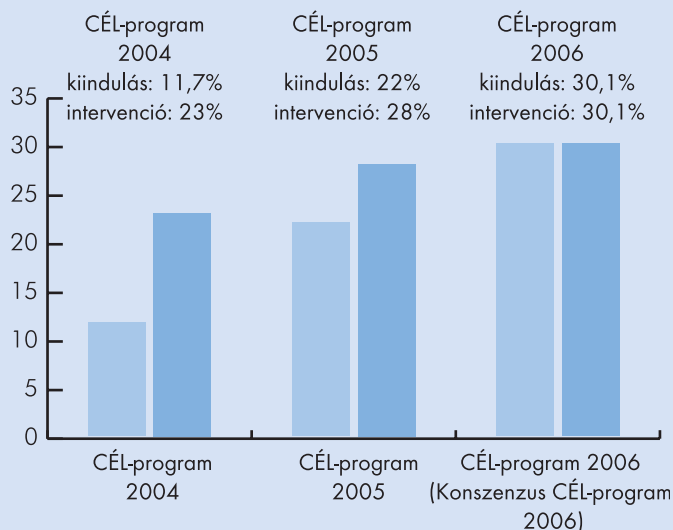
A nagy kockázatú betegek 22%-a érte el a 25-ös BMI célértéket.

A nagy rizikócsoportba tartozók között mindössze 1,0% volt, akinek mind a négy nagy rizikófaktor paramétere a célértéken belül volt.

A CÉL-PROGRAMOK ÖSSZEHOSONLÍTÁSA

Az egymást követő három, 2004, 2005, illetve 2006-ban indított CÉL-programok elsősorban hasonlóságot, de bizonyos különbséget is képviselnek. Alapvetően közös az, hogy a Terápiás Konszenzus irányelveinek alkalmazását kívántuk felmérni háziorvosok által gondozott betegeknél, nevezetesen a célértékek elérésének arányát, illetve intervencióval ezen arányok javítási lehetőségét. Az első kettőben a lipidekre, a Konszenzus 2006 CÉL-programban már szélesebb körre, a többi nagy rizikófaktorra is koncentráltunk.

1. ÁBRA: CH-CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE NAGY KOCKAZATÚ KONTROLLÁHATÓ BETEGEK KÖZÖTT



A három program keretében összesen 39.329 háziorvos gondozásában lévő betegről nyertünk adatokat. A három beteganyag nem volt azonos, de hasonlóan nagyrészt ugyanazon háziorvosok köréből kerültek ki, és hasonló rizikófaktorokkal terhelt, 10 ezres nagyságrendű csoportokban vizsgáltunk.

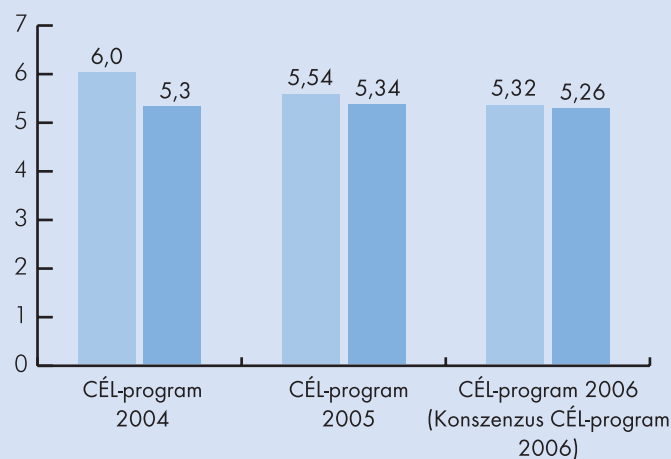
A csoportok közti heterogenitás miatt ezért összehasonlításként csak indirekt következtetések vonhatók le, de azok is hasznosak lehetnek. A három program megerősítette, hogy Ch-célértékek elérési aránya nagy kockázatú betegekben az irodalmi adatokhoz hasonlóan igen alacsony volt. Ha azokat a csoportokat hasonlítjuk össze ahol intervenció is történt, akkor 2004-ben 11,5%, 2005-ben 23%, és 2006-ban 30,1% volt a célérték elérésének aránya. Szakmai intervencióra és remélhetőleg a Konszenzus irányelveinek

hatására ezek az arányok megduplázódtak (11,5%–23%), nőttek (22%–28%), illetve fennmaradtak (30,1%–30,1%) (1. ábra). A Ch-szint átlagok jelentősen lefelé tendáltak (2. ábra) az évek során (6,0 mmol/l–5,54 mmol/l–5,32 mmol/l) és intervencióra tovább javultak (5,3 mmol/l–5,34 mmol/l–5,26 mmol/l).

A nagy kockázatú kezelték aránya 30–40% volt, ami európai kitekintésben elfogadható. Ugyanakkor a célérték elérésének aránya még a kezelték között is alacsony (19%–34,8%), ezt a statinkezelés elégtelen dózisa vagy a statin-ezetimib kombináció még akkor nem elég széles körű elterjedése magyarázza.

A három program alapadatait összehasonlítva az obesitás-függő paraméterek a triglicerid, vércukor, BMI, haskörfogat nem javultak, a dohány-

2. ÁBRA: ÖSSZKOLESZTERINSZINTEK ÁTLAGAI A CÉL-PROGRAMBAN



zás viszont csökkent (24,3%–18,0%–11,0%). Az úgynevezett igen nagy kockázatúakat (very high risk csoport) csak 2006-ban vizsgáltuk, a Ch-célérték elérése csak 4,5% volt.

A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉNEK ÚTJAI

A CÉL-programok sok értékes adatot szolgáltatnak a célérték elérésének arányaival, annak változtathatóságának mértékéről. Érdemes kitérni arra, hogy milyen útvonalak és változati tényezők a gyakorlatban a Ch-célérték elérésének. A nem gyógyszeres kezelésben a diéta, a telített zsírsavak, transz-zsírsavak bevitelének csökkentése, túlsúly, elhízás esetén emellett kalóriaszegény, magas glikémiás indexű szénhidrátban szegény, rostokban gazdag diétával próbálkozhatunk. Miután a beteg Ch-szintje nemcsak az étrendtől, hanem az endogén Ch-szintézéstől, a Ch-felszívódás jellegétől is függ, így nem meglepő, hogy diétával csak mintegy 5-10%-os Ch-szint csökkenés érhető el. Ezért a szintézist és/vagy felszívódást befolyásoló gyógyszerek nagy szerepet kaphatnak.

A STATINDÓZIS TITRÁLÁSA

Ha kezdő dózissal nem érjük el a célértéket, növelhetjük a statindózist. A Stellar-vizsgálatban (8) 80%-ról 89%-ra nőtt az elérhetőség a rosuvastatin dózisének maximálásával. Leggyakrabban az atorvastatin 80 mg-ra történő emelésével próbálkozhatunk, ezzel történt több összehasonlító vizsgálat, amelynek a Ch-szint csökkentésén és a célérték elérést javító hatásán túl a CV-kockázat csökkentésére is vannak bizonyítékok (TNT-22%) (9). Az első dózissal várható LDL-Ch csökkentő hatás az elérhetőnek 70%-a, további duplázással azonban csak 6-6-6%-os. Ugyanakkor a dózis emelésével a mellékhatások száma nő. Így a 10 mg-ról 80 mg-ra történő emelés során mellékhatásként a 3×-os GOT-GPT-emelkedés tekintetében 9 versus 60 eset, illetve a miopátiával együtt 289 versus 406 eset volt regisztrálható. A non-kardiovaszkuláris halálozások növekedése nem volt szignifikáns. Rhabdomyolízisek is előfordultak, 5-5, olyan jelentős vizsgálatokban, mint a TNT és az IDEÁL is, de itt a dóziszűgősség nem volt egyértelmű.

KOMBINÁCIÓS KEZELÉS

Egy másik lehetőség Ch-célérték jobb elérésére a kombinációs kezelés. Vizsgálatok bizonyították, hogyha a kezdő dózisú statinhoz pl. simvastatinhoz a Ch-abszorpciót gátló 10 mg ezetimibet adunk, akkor az LDL-Ch-szint csökkentő hatás ugyanolyan, vagy még nagyobb mértékű lesz, mintha 80 mg simvastatin monoterápiát alkalmazunk (10). Az ezetimib+20-25%-os LDL-Ch-szint csökkenést hoz magóval. A statindózis emelésének hatását mérsékli a hepatikus szintézis gátlás limitje, valamint az a jelenség, hogy ilyenkor a Ch felszívódása a belekből jelentősen kompenzatóriusan csökken. Az ezetimib hozzáadása ellensúlyozza ezt a folyamatot és a duális kezelés eredményeképpen az LDL-Ch-szint csökkenése a regresszióhoz igényelhető 50%-os mértéket (11) is elérheti, illetve az esetek jórésében a regresszió beindulásához szükséges 2,0 mmol/l alatti LDL-Ch-szintet is. A CÉL1-programban azt tapasztaltuk, hogy nagy kockázatúakban maximum 30% célérték elérés valósul meg statinkezelés mellett, és a betegek kb. 50%-ának LDL-Ch-szintje 3,0 mmol/l, Ch-szintje ~5,0 mmol/l felett marad. Ebben nemcsak az statinkezelés elégtelenségének lehet szerepe, hanem annak is, hogy a célértéket elérték körében nagyobb az olyan anyagcsere típusú egyének aránya, akik szintézissel, és kisebb azoké, akik főleg a Ch-abszorpció növelésével alakítják a vér Ch-szinteket. A statinkezelés utáni 3,0 mmol/l feletti LDL-Ch, illetve 5,0 mmol/l feletti Ch-szintűek részére különösen kíváncsiak a felszívódást gátló ezetimib hozzáadása a statinokhoz a célérték elérésére.

Az ezetimib alkalmazását preferálja, hogy meg sem közelíti myopathias mellékhatás tekintetében a statinokét. Ugyanakkor pleiotrop vonásaira inkább csak biztató kísérletes adatok vannak, de a pleiotrópia jelentőségét támogatja t.k. Robinson metaanalízise (12), miszerint a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében függetlenül a Ch-szintet csökkentő különböző módszerektől (statinok, gyanták, diéta, műtét) – csak az LDL-Ch-szint csökkenése volt a meghatározó. Igaz, hogy akut koronária-szindrómás studykat ebben nem vizsgáltak, ahol korai pleiotrop-antiinflammatorikus,

áramlásjavító hatások feltételezhetőek. A 6 éve forgalomba került ezetimibbel még nem rendelkezünk a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentését bizonyító adatokkal. A nemrég közölt ENHANCE-vizsgálatot (13) surrogate – közti – végpontokra (carotis intima-média-vastagság) tervezték, amelyben nem volt szignifikáns különbség a simvastatin monoterápia, illetve ezetimibbel kiegészített terápia között, annak ellenére, hogy az ezetimib hatására az LDL-Ch-szint plusz 17%-kal, a CLP plusz 26%-kal csökkent, a mellékhatásokat pedig az ezetimib hozzáadása egyáltalán nem növelte. A folyamatban lévő – t.k. IMPROVE-IT – primer keményvégpontú vizsgálatoktól várhatóak az ezetimib kardiovaszkuláris hatására vonatkozó eredmények.

ERŐS HATÁSÚ KEZDŐ DÓZISÚ STATINTERÁPIA

Egy harmadik útja a célérték elérésének, ha erős hatású kezdő dózisú statinterápiát alkalmazunk. Milliekvivalensnyi dózisban a rosuvastatin a legerősebb statin, 10 mg-os dózisével már >45%-ot meghaladó LDL-Ch csökkenés érhető el (3. ábra), viszonylag biztonságosan, ami önmaga elég lehet a célérték eléréséhez, ha a kiindulási Ch-szint nem jelentősen magas, mint ahogy az infarktust kapott, illetve nagy kockázatú betegekre általában ez jellemző.

A fenti módszereket mérlegelve kell törekedni arra, hogy az európai országok többségében tapasztalt 30%-ot meghaladó Ch-célérték elérésének arányával mi is lépést tartsunk, hogy a kardiovaszkuláris kockázatot csökkenteni lehessen.

REZIDUÁLIS RIZIKÓ

Ebben a cikkben a Ch - LDL-Ch célértékek elérésével foglalkoztunk. Az LDL-Ch paraméter használatát elősegítheti a közelmúltban közreadott LDL-Ch kalkulátor alkalmazása (14). Jelentős irodalma van ugyanakkor annak is, hogy optimális Ch - LDL-Ch célértékek megközelítése mellett még jelentős reziduális rizikó maradt fenn, amelyet a lipidek vonatkozásában a HDL-Ch- és Tg-szint befolyásolásával lehet csökkenteni. Erre elsősorban a fibrátok, nikotinsav készítmények, illet-

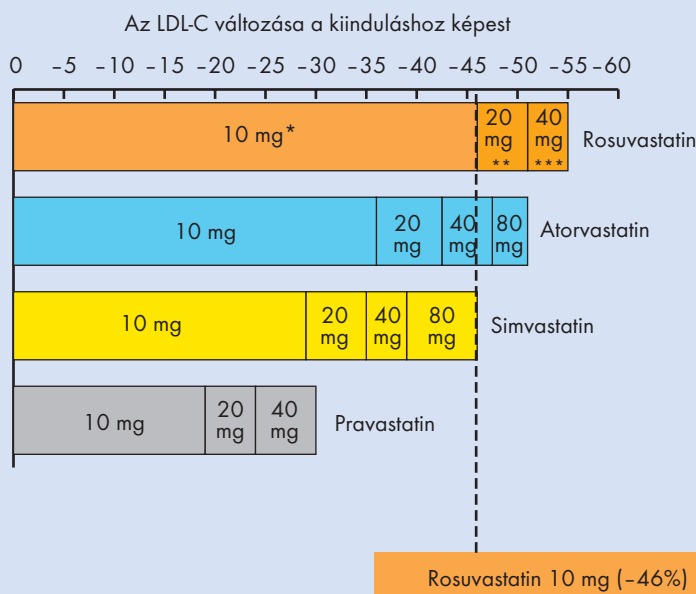
ve statinnal történő kombinációik alkalmasak (15).

ÖSSZEFOGLALÁS

A szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére három Konszenzus Konferenciát szerveztek, ahol megállapodás született a kockázat-besorolásban, valamint a nagy rizikófaktorokhoz tartozó céltértékek kijelölésében. Nagy kockázat esetén a Ch-céltérték $<4,5$ mmol/l, a vérnyomásé $<130/80$ Hgmm, a haskörfogaté $<94/80$ cm, míg diabéteszben az éhomi vércukor szintén $<6,0$ mmol/l. Három ún. CÉL-program keretében mérték fel, hogy a Konszenzus Konferencia irányelvei a kockázat-besorolásban és a céltértékek elérésében hogyan nyilvánultak meg, és hogy ezek hogy voltak befolyásolhatók.

Megállapítható volt, hogy a 2004-es vizsgálatban a Ch-céltérték elérési arány nagy kockázatúak között csak 11,5% volt, ami edukációra és intervencióra 22,7%-ra emelkedett. 2005-ben – különböző, de a 2004-es populációhoz hasonló betegekben – ez az arány 22% volt (intervenció után 28%), 2006-ban pedig 30,1%. Az átlag Ch-szint 2004-ben 6,0 mmol/l, 2005-ben 5,54 mmol/l, 2006-ban 5,32 mmol/l volt, intervencióra lefelé tendált. A kezelt betegek aránya 40%

3. ÁBRA: A STELLAR-VIZSGÁLAT



* $p < 0,002$ vs. atorvastatin 10 mg, simvastatin 10, 20, 40 mg pravastatin 10, 20, 40 mg
 ** $p < 0,002$ vs. atorvastatin 20, 40 mg, simvastatin 20, 40, 80 mg pravastatin 20, 40 mg
 *** $p < 0,002$ vs. atorvastatin 40 mg, simvastatin 40, 80 mg pravastatin 40 mg

körül volt, de köztük is alacsony volt a céltérték elérése. Ezt magyarázhatják részben az alkalmazott inszufficiens statindózisok, részben az a tény, hogy a statin-ezetimib kombinációs terápia még nem volt széles körben elterjedt. A Ch-céltérték elérésének egyik alternatívája a statindózis titrálása, ami azonban növelheti a mellékhatásokat,

a másik, a biztonságosabb, hatékony statin-ezetimib kombináció. A CÉL 2006-programban a BMI-céltértéket csak 22%, a vércukorét 17,8%, az új vérnyomás célt ($<130/80$ Hgmm) 54%-a érte el e betegeknek. Az igen nagy kockázatú kategóriához tartozó céltértéket ($<3,5$ mmol/l) csak 4,5% érte el.

IRODALOM

- 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.
- 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. (Baker)
- III. Magyar Kardiavaszkuláris Konszenzus Konferencia a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. 2007. november 9. Budapest, *Metabolizmus* 2008; Suppl: 1–96.
- Farsang Cs. Kardiometabolikus kockázat *Metabolizmus* 2008; (Suppl): 37–40.
- Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, et al. A Magyar Terápiás Konszenzus irányelvei gyakorlati megvalósításának vizsgálata és befolyásolása: a CÉL-program. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2005; 10: 226–231.
- Paragh Gy, Pados Gy, Karádi I, et al. Mennyiben valósulnak meg a terápiás konszenzus irányelvei? *CÉL-Program Metabolizmus* 2005; 3: 1–6.
- Karádi I. A CÉL 2.5 Program tanulságai MAT Kongresszus 2006. október 12–14. Sopron
- Mcenney JM, Jones Ph, Adamczik MA, et al. Comparison of the Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin in Achieving Lipid Goals. *Current Med Res Opin* 2003; 19: 689–698.
- LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets (TNT) study) *Am J Cardiol* 2007; 100: 747–752.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe co-administered with simvastatin patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Col Cardiology* 2002; 40: 21–25–34.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
- 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: 1855–1862.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–1443.
- Pados Gy, Kiss Z, Zsótér Zs, Karádi I, Paragh Gy. LDL-koleszterin – LDL-koleszterin kalkulátor. *Háziorvos Továbbképző Szemle*. 2008; 13: 4–10.
- Paragh Gy, Karádi I, Palik É, Márk L. A diszlipidémia kombinált kezelésének lehetőségei. *Metabolizmus*. 2008; (3): 151–156.