

PADOS GYULA DR.¹, KARÁDI ISTVÁN DR.², KISS RÓBERT GÁBOR DR.³, PARAGH GYÖRGY DR.⁴, SZOLLÁR LAJOS DR.⁵

¹Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Országos Obezitológiai Centrum, Budapest; ²Semmelweis Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ³Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztály, Budapest; ⁴Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen; ⁵Semmelweis Egyetem, ÁOK Kórleltani Intézet, Budapest

KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATBESOROLÁS 2014

A MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIÁKNAK (MKKK) MINDIG JELENTŐS, SOKSZOR A LEGFŐBB VITÁT KIVÁLTÓ PROGRAMJA VOLT A KOCKÁZATBESOROLÁS KATEGÓRIA ÁTTEKINTÉSE. A VI. MKKK AJÁNLÁS ELŐKÉSZÍTÉSÉNél AZ ATP AJÁNLÁSOKAT, AZ ESC/EAS 2011-ES, AZ ESC 2012-ES ÉS AZ AMERIKAI LIPID SZÖVETSÉG (NLA) 2014-ES AJÁNLÁSAIT VETTÜK FIGYELEMBE, DE MÉG A 2013-AS AMERIKAI ACC/AHA AJÁNLÁST IS, NOHA AZ 3-4 DOLOGBAN IS (KOCKÁZATBESOROLÁS, CÉLÉRTÉK, NON-STATIN TERÁPIA, RIZIKÓKALKULÁTOR) JELENTŐSEN KÜLÖNBÖZIK AZ ELŐZŐEKÉTŐL.

A KOCKÁZATBESOROLÁSHOZ CÉLÉRTÉKEK TARTOZNAK ÉS TERÁPIÁS KÖVETKEZTETÉSEK. ÚTÓBBIÁKAT JELENTŐSEN MÓDOSÍTOTTÁK A NOV. 17-ÉN KIHIRDETETT IMPROVE-IT-VIZSGÁLAT POZITÍV EREDMÉNYEI, AMELYEK AZ ACC/AHA AJÁNLÁSSAL ELLENTÉTBEN ELŐTÉRBE HELYEZHETIK A STATIN-EZETIMIB KOMBINÁCIÓT ÉS ALÁTÁMASZTJÁK A CÉLÉRTÉK ALAPÚ RENDSZER JOGOSULTSÁGÁT.

JELENTŐS VÁLTOZÁST HAJTOTTUNK VÉGRE A KORÁBBIÁKHOZ KÉPEST ABBAN, HOGY ELSŐ ÍZBEN A KLINIKAILAG IGAZOLT, VAGY INVÁZÍV, NON-INVÁZÍV MÓDSZERREL DOKUMENTÁLT KORONÁRIA, CEREBRÁLIS ÉS PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉGEKET AZ IGEN NAGY KOCKÁZATBA SOROLTUK. LEGSÚLYOSABB ÁLLAPOTAIKAT (AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA, STROKE, KRITIKUS VÉGTAGISZKÉMIA) TOVÁBBRA IS MEGTARTOTTUK EBBEN A KATEGÓRIÁBAN ÚGY, HOGY JELENLÉTÜKBEN INTENZÍV STATINKEZELÉS INDÍTÁSA JAVASOLT. IDE SOROLTUK A DIABÉTESZT, HA ≥ 1 RIZIKÓFAKTOR (RF) IS, ÉS/VAGY CÉLSZERVKÁROSODÁS FENNÁLL. BEVONTUK A SÚLYOS KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGET (GFR < 30 ML/MIN/1,73 M²). AZ IGEN NAGY RIZIKÓJÚ FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁT IS EBBE A KATEGÓRIÁBA HELEZTÜNK.

A NAGY KOCKÁZATBAN MARADNAK A DIABÉTESZ 0-1 RF ESETÉN ÉS A 30-60 ML/MIN/1,73 M² KÖZTI GFR-ÉRTÉKKEL JÁRÓ VESEBETEGSÉGEK. A KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEK NÉLKÜLI, SZUBKLINIKUS ATEROSZKLERÓZIST IGAZOLÓ, NON-INVÁZÍV MÓDSZEREKKEL KIMUTATOTT PLAKK VAGY SZŰKÜLET ESETÉN IS NAGY KOCKÁZATOT VÉLEMÉNYEZTÜNK, EGYES SÚLYOS RIZIKÓFAKTOROKKAL EGYÜTT (RÉSZLETESEN LÁSD A KONSZENZUS POSZTER TÁBLÁZATBAN).

A KÖZEPES ÉS KIS KOCKÁZATOT A SCORE ÉS A RF-OK SZÁMA ALAPJÁN KÜLÖNÍTETTÜK EL.

CARDIOVASCULAR RISK CATEGORISATION 2014. THE REVIEW OF CARDIOVASCULAR RISK CATEGORISATION HAS ALWAYS BEEN THE MOST IMPORTANT AND MOST DISCUSSED PROGRAM OF THE HUNGARIAN CARDIOVASCULAR CONSENSUS CONFERENCES (HCCC). DURING THE PREPARATION OF THE VI. HCCC WE TOOK INTO ACCOUNT THE ATP RECOMMENDATIONS, AS WELL AS THOSE OF THE ESC/EAS 2011, ESC 2012 AND THE 2014 GUIDELINES OF THE AMERICAN LIPID ASSOCIATION (NLA). EVEN THE 2013 ACC/AHA GUIDELINES WERE TAKEN INTO CONSIDERATION, ALTHOUGH THEY SIGNIFICANTLY DIFFER FROM THE PREVIOUS ONES IN THREE-FOUR ASPECTS (RISK CATEGORISATION, THERAPEUTIC GOALS, NON STATIN THERAPY, RISK CALCULATOR).

THE GOALS AND CHOSEN THERAPIES DEPEND ON THE CATEGORY OF THE RISK. THESE CAN BE SIGNIFICANTLY MODIFIED BY THE IMPROVE-IT STUDY, WHOSE POSITIVE RESULTS WERE ANNOUNCED ON 17TH NOVEMBER 2014. THE FINDINGS OF THESE STUDY SUPPORTS THE STATIN-EZETIMIBE COMBINATION AND CONFIRMS THE APPLICATION OF THE SYSTEM OF GOALS, AS OPPOSED TO THE ACC/AHA RECOMMENDATIONS.

AT THE VI. ACC ON 12TH NOVEMBER 2014., FOR THE FIRST TIME, WE INTRODUCED IMPORTANT CHANGES IN THAT WE INCLUDED IN THE VERY HIGH RISK CATEGORY, THE CLINICALLY REVEALED CARDIOVASCULAR DISEASE, OR THOSE DOCUMENTED BY INVASIVE OR NON-INVASIVE METHODS. WE HAVE KEPT THE MOST SERIOUS CONDITIONS OF THESE DISEASES (ACUTE CORONARY SYNDROME, STROKE, CRITICAL LIMB ISCHEMIA) IN THE SAME CATEGORY, WITH THE RECOMMENDATION TO START A STATIN TREATMENT IN CASES OF THEIR PRESENCE. WE PUT DIABETES INTO THIS CATEGORY, IF ≥ 1 RISK FACTORS AND OR TARGET ORGAN DAMAGE OCCUR. IN THE SAME WAY, WE INCLUDED SEVERE, CHRONIC KIDNEY DISEASES (GFR < 30 ML/MIN/1,73 M²). FAMILIAR HYPERCHOLESTERINAEMIE OF VERY HIGH RISK HAS ALSO BEEN ADDED INTO THIS CATEGORY.

DIABETES 0-1 RF, AS WELL AS KIDNEY DISEASES WITH VALUES BETWEEN 30-60 ML/MIN/1,73 M² REMAIN IN THE HIGH RISK CATEGORY. CASES OF PLAQUE OR STENOSIS, DEMONSTRATED BY NON-INVASIVE METHODS, TESTIFYING SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS EVEN WITHOUT CV SYMPTOMS, WERE ALSO REGARDED BY US AS REPRESENTING HIGH RISK, ALONG WITH CERTAIN OTHER SEVERE RISK FACTORS, INCLUDING HIGH RISK THEMSELVES (SEE DETAILS IN THE TABLE OF THE CONCENSUS POSTER). WE SEPARATED CASES OF MEDIUM AND LOW RISK BASED ON SCORE AND NUMBER OF RISK FACTORS.

A KOCKÁZATBESOROLÁS JELENTŐSÉGE

A Konszenzus Konferenciáknak mindig fontos, sokszor a legfőbb vitát kiváltó programja volt a kockázatbesorolási kategóriák áttekintése, s szükség szerinti változtatása. A 2014-es VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián a kockázatbesorolásban végül is egyetértésre jutottunk, a 7 meghatározó közreműködő és 9 másik társaság bevonásával készült a végleges anyag.

A VI. MKKK ajánlás kockázatbesorolásának előkészítésénél már a 2014. szeptember 29-i Kerekasztal Konferencián is figyelembe vettük az ATP I–II–III ajánlásokat (1), az ESC/EAS 2011-es (2), az ESC 2012 (3)-es és az Amerikai Lipid Szövetség az (NLA) 2014-es (4) ajánlását, de még a 2013-as amerikai ACC/AHA irányelveit is (5), noha az egészében (kockázatbesorolás, nonstatin-terápia, célérték szisztéma, rizikó kalkulátor) jelentősen különbözik az előzőekétől.

A kockázatbesoroláshoz célértékek tartoznak és terápiás következtetések. Utóbbiakat jelentősen módosíthatják a 2014. november 17-én kihirdetett IMPROVE-IT-vizsgálat (6) pozitív eredményei, amelyek az ACC/AHA ajánlással ellentétben, előtérbe helyezheti a statin-ezetimib kombinációt és alátámasztja a célérték alapú rendszer jogosultságát.

IGEN NAGY KOCKÁZAT

Ebben a kockázati kategóriában már a 2011-es V. MKKK-án (7) a 2011-es amerikai ATP III 2004-ben felújított változatának a nyomvonalán haladtunk. Utóbbiban jelent meg ugyanis először – igaz, hogy opcionálisan – a very high risk kategória, 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterin célértékkel. Ez Európában először az ESC/EAS 2011-es irányelveiben jelent meg, igaz, hogy lényegében nem új tartalommal, hanem a high risk kategóriát nevezték át igen nagy kockázatnak (very high risk).

Ahogy a mellékelt 2011-es V. MKKK kockázatbesorolás táblázatból látható, (1. táblázat), hogy itt olyan együtt jelenlevő betegség-rizikófaktor együtteseket, amelyek összeadódó rizikója sokkal nagyobb, mintha csak önállóan

1. TÁBLÁZAT: V. KONSZENZUS KONFERENCIA

V. KONSZENZUS KONFERENCIA 2011 MKKK

IGEN NAGY KOCKÁZATI KATEGÓRIA

ISZB + +DIABETES MELLITUS,- 2-ES VAGY 1-ES TÍPUS, VAGY
+METABOLIKUS SZINDRÓMA, VAGY
+ERŐS DOHÁNYZÁS, VAGY
+FR. VESEBETEGSÉG (GFR<60 ML/MIN), VAGY
+PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉG

AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA*

STROKE*

KRITIKUS VÉG TAGISZKÉMIA*

*Ch-szinttől függetlenül int. statin th.

NAGY KOCKÁZATI KATEGÓRIA

1. ATEROZSKLEROTIKUS EREDETŰ KÍSÉRŐBETEGSÉG NÉLKÜLI KORONÁRIA VAGY CEREBROVASZKULÁRIS VAGY PERIFÉRIÁS ÉRBETEGSÉGEK
2. DIABETES MELLITUS 2-ES TÍPUS, VAGY 1-ES TÍPUS MICRO-, VAGY MACROALBUMINURIÁVAL
3. KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG

2. TÁBLÁZAT: KOCKÁZATBESOROLÁS

1. KOCKÁZATBESOROLÁS

Igen nagy kockázat

- Akut súlyos állapotok: akut koronária szindróma, stroke, kritikus végtag-iszkémia
- *Klinikailag igazolt vagy invazív/nem invazív módszerrel dokumentált ateroszklerotikus koronária, cerebrális és perifériás érbetegség
- Súlyos krónikus vesebetegség (GFR < 30 ml/min/1,73 m² és proteinuria)
- Diabetes mellitus (1-es és 2-es típus) és ≥1 nagy rizikófaktor (RF) és/vagy szervkárosodás
- Familiáris hypercholesterinaemia
- SCORE ≥10%/10 év

*Korábbi myocardialis infarctus, iszkémiás stroke, TIA, aorta aneurysma, koronária (PCI,CABG)/carotis/perifériás revaszkularizációs beavatkozás; koronária angiográfia, UH, MR, CT, stressz-echokardiográfia v. SPECT, carotis IMT, koronária calcium score
RF=Nagy kockázati tényezők: életkor, dohányzás, hipertónia, magas koleszterinszint.

Nagy kockázat

- Kardiovaszkuláris tünetek nélküli szubklinikus ateroszklerózis
- Nem invazív módszerrel kimutatott ateroszklerózis v. plakk (UH, MR, CT)
- Boka-kar index ≤0,9
- Diabetes mellitus (1-es és 2-es típus) és 0-1 nagy rizikófaktor (RF)
- Krónikus vesebetegség (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m² és/vagy proteinuria)
- Familiaritás (korai CV-esemény, férfi <55, illetve nő <65 év)
- Egyes súlyos rizikófaktorok: (önállóan)
 - RR > 180/110 Hgmm
 - Atherogen dyslipidaemia, egyéb familiáris atherogen dyslipidaemiák
 - Testtömegindex (BMI) >40 kg/m²
 - Metabolikus szindróma
- SCORE 5% – 10%/10 év között

Közepes kockázat

- ≥ 2 nagy rizikófaktor (RF)
- SCORE 1% – 5%/10 év között

Kis kockázat

- 0-1 nagy rizikófaktor (RF)
- SCORE ≤ 1,0%/10 év

lennének jelen, soroltuk fix kategóriaként az igen nagy kockázati csoportba, pl. ISZB és diabétesz vagy ISZB és krónikus vesebetegség közös jelenlétét.

2011 óta a nemzetközi ajánlások afelé irányultak, hogy minden egyes kardiovaszkuláris (CV) beteg az igen nagy kockázatba kerüljön. A hazai Konszenzus Konferenciákon a kardiológusok korábban ezt már kezdeményezték. Az igen nagy kockázati kategóriába a Kerekasztalon betervezett javaslatot társszerzőink (Karádi, Kiss Róbert, Paragh, Szollár) tovább módosították, így alakult ki a 2. táblázatban található szöveg az igen nagy kockázatról.

Megállapodtunk abban, hogy a már korábban is kiemelt és ide sorolt, koleszterinszinttől (Ch) függetlenül intenzív statinkezelést igénylő, akut súlyos állapotok (akut koronária szindróma, stroke, kritikus végtagiszkémia) fenntartása mellett feladjuk a betegség-egüttesekre alapozott besorolást. Ehelyett a klinikailag igazolt vagy invazív/non-invazív módszerrel dokumentált ateroszklerotikus eredetű koronária, cerebrális és perifériás érbetegségeket soroltuk ide, de eseteikben is megtartjuk a célértéktől függő terápiát.

Rizikó-ekvivalensek vonatkozásában most sem adtuk fel azon nézetünket, hogy önmagában a diabétesz jelenléte nem egyenlő egy CV-betegség rizikójával. Ekvivalensnek akkor tekintjük, ha 1 vagy több rizikófaktor és/vagy szervkárosodás (nephropathia, neuropathia, retinopathia) is jelen van.

Tekintettel a kezelés nélkül igen nagy kockázatra, a 40-50 éves korban szívinfarktus fenyegetettségét jelentő, minden 200-250. lakosban előforduló familiáris hypercholesterinaemiát (8) is indokoltnak tartottuk ide sorolni. Ezen egyének Ch-LDL Ch-szintje olyan magas a fokozott endogén Ch-szintézis miatt, hogy diétával nem érhető el a célértékek (3,5 mmol/l, illetve 1,8 mmol/l) megközelítése sem. Így mindannyian gyógyszeres kezelésre, optimálisan a pleiotróp hatást is biztosító statin és a felszívódást gátló ezetimib kombinált terápiájára szorulhatnak.

A krónikus vesebetegség CV-rizikó természetű a diabétesz besorolást követően csak később került előtérbe. Az igen nagy kockázatba a krónikus vesebeteg-

ség súlyosabb formáját a <30 ml/min/l GFR-rel járó eseteket soroltuk be.

Késégeink voltak a SCORE-táblázat gyakorlati alkalmazásával, amit nem hazai adatok feldolgozásával alakítottak ki és a gyakorlatban alig terjedt el és eredetileg a (Framingham-score-ral együtt) használatát akkor javasolták, amikor még primer prevencióról van szó. Az ESC/EAS ajánlást átvéve végül is a $>10\%/10$ év fatális CV-kockázatot ide soroltuk, figyelembe véve, hogy a CV-betegség, diabétesz, krónikus vesebetegség nélkül is lehet egy olyan rizikófaktor konstelláció (kor, nem, dohányzás, hypercholesterinaemia, hipertónia együttese), amely nem esik messze már betegségek kialakulásától. Ha a fentiek alapján összehasonlítjuk az európai és amerikai ajánlásokban megfogalmazott very high risk kategóriákat, akkor megállapítható, hogy a miénkhez hasonlóan dokumentált CV-betegségek, valamint a szervkárosodással, illetve a plusz kockázati tényezővel jelenlevő diabéteszes esetek egyaránt megtalálhatók az ESC/EAS, az ESC az NLA rizikóbesorolásában is. Krónikus vesebetegséget csak az európai ajánlás sorolta az igen nagy kockázati kategóriába. A familiáris hypercholesterinaemia az európaiakban egyikben sem szerepel.

NAGY KOCKÁZAT

A kockázatbesorolásnál nem került az igen nagy kockázatba a CV-tünetek nélküli szubklinikus ateroszklerózis, így a nagy kockázatba kerültek a nem invazív módszerrel (UH, MR, CT) kimutatott ateroszklerózis vagy plakk esetei (pl. a carotis plakk).

A nagy kockázatba soroltuk az igen nagy kockázatba nem helyezhető diabetes mellitus 1-es és 2-es típusát, önállóan vagy maximum plusz 1 rizikófaktor esetén, és a krónikus vesebetegséget, ha a GFR $<30-60$ ml/min/ $1,73$ m² között van.

A bizonyított familiaritás (korai CV-esemény férfi <55 év, illetve nő <65 év) is ide került.

Gondot okozott nekünk, hogy 2011-ben még egy CV-tünetektől mentes nagy kockázati kategóriát is szerepeltettünk, amelyben a szubklinikus ateroszklerózis, egyes súlyos kockázati tényezők, rizikóegüttesek is benne

voltak, mintegy kéttucatnyi rizikófaktorral. Úgy döntöttünk, hogy ezek ehelyütt történő megemlítését lényegesen korlátozzuk. Ami indokolt, azt áthelyeztük a nagy kockázatba, így egyes súlyos rizikófaktorokat, a 180/120 Hgmm feletti vérnyomást, az aterogén dyslipidaemiát, egyéb familiáris dyslipidaemiákat, a 40 kg/m² feletti testtömegindexet (BMI), valamint a metabolikus szindrómát.

A 2011-ben tünetmentes nagy kockázatban szerepeltetett kardiometabolikus kockázatot elhagytuk, ami egyetlen nemzetközi vagy hazai ajánlásban sem szerepel, így vele bizonyos átfedésben minden irányelvben CV-kockázatot szerepeltetnek.

Ha összehasonlítjuk a nagy kockázat szempontjából a VI. MKKK ajánlást az európai és amerikai nagy kockázati kategóriákkal, akkor ebben már nagyobb eltérés látható. Az ESC/EAS-ben csak a familiáris dyslipidaemia és súlyos hipertenzió maradt, SCORE $\geq 5\%$ $<10\%$ -kal együtt. 2012-ben az ESC ezt módosította úgy, hogy önállóan a diabéteszt és a vesebetegséget (GFR $<30-60$ ml/min/ $1,73$ m²) is ide sorolta (mint az NLA is), hasonlóan a VI. MKKK kockázati kategóriájához.

A 2013-as amerikai ACC/AHA ajánlás (5) nem tartalmaz klasszikus igen nagy, nagy, közepes, kis kockázati kategóriákat, hanem helyette négy „statin benefit group-ot” hozott létre, a statinterápia függvényében. Ezzel összefüggésben a kockázati csoportokhoz hozzárendelt célérték szisztémát sem támogatják a lipidek vonatkozásában, miközben az a hipertónia és a diabétesz területén az változatlanul működik. A statinra alapozott ACC/AHA ajánlás a non statinterápiát sem támogatta, legfeljebb statin-intolerancia esetén.

KÖZEPES ÉS KIS KOCKÁZAT

Ezek kockázatbesorolását a nagy rizikófaktorok (ezeket lásd lábjegyzetben) száma (≥ 2) és a SCORE-érték (>1 $<5\%/10$ év) alapján állapítottuk meg, közepes kockázatban.

Kis kockázatúnak tekintettük a 0 vagy 1 rizikófaktorokkal rendelkező, szintén primer prevencióba tartozó egyéneket, ahol a SCORE $\leq 1,0\%/10$ év.

IRODALOM

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz C, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110 (2): 227.
2. Reiner Z, Catapano AL, Guy De Backer, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (1): 3–46.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. The 2012 European guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice. *E Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
4. Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C. et al: National Lipid Assotiation recommendations for patient – centered management of dyslipidemia: Part 1-executive summary *J Clin Lipidol.* 2014 Sep-Oct; 8(5): 473–88.
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Gudeline on the Treatment of Bood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults *Circulation* 2014; 129: 1–45.
6. Cannon CP; IMPROVE-IT Investigators. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT Trial): A Comparison of Ezetimibe/Simvastatin versus Simvastatin Monotherapy on Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndromes. *American Heart Assoc Scientific Sessions, Chicago, IL, Nov 17, 2014* (late breaking abstract session LBCT.02).
7. V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2011. Nov.25. *Metabolizmus* 2012; Suppl: 1–81.
8. Nordestgaard BG, Chapman HJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterinaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013. August 15.