

Kardiyovasküler risk belirlenmesi ve tabakalandırılmasının kılavuzluğuyla yapılan tedavi yaklaşımı: Öngör, önle ve bireyselleştir

Cardiovascular risk assessment and risk stratification- guided therapy: Predict, prevent and individualize

Dilek Ural

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli-Türkiye

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklardan (KVH) birincil korumada kişinin toplam KVH riskinin değerlendirildiği ve tedavi yaklaşımının bu değerlendirmeye göre kararlaştırıldığı günümüz koruyucu hekimlik uygulamasında, risk kılavuzluğunda KVH önlenmesinde izlenmesi önerilen üç adım; (a) Framingham Risk Skoru, SCORE, QRISK, PROCAM gibi geçerli bir sistem aracılığı ile riskin hesaplanması, (b) hastanın uygulayabileceği yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilgilendirme ve ilaç seçimi gibi temel başlıklarda tedavinin nasıl yapılacağına karar verilmesi ve (c) tedavi kararının, maliyet etkinliğinin değerlendirilmesidir. Bu doğrultuda, özellikle batılı ülkelerde KVH'ya bağlı morbidite ve mortalitede belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte, kardiyovasküler (KV) risk kılavuzluğunda tedavi yaklaşımında henüz yeterli kaliteye ulaşılamamıştır. Bu derlemede, KVH'dan birincil korumada bireysel KV risk kılavuzluğunda tedavi yaklaşımında aşılması gereken başlıca sorunlar ele alınmıştır.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 551-6*)

Anahtar kelimeler: Kardiyovasküler hastalık, risk değerlendirmesi, biyobelirteçler, birincil koruma

ABSTRACT

Modern concept in primary prevention of cardiovascular diseases (CVD) entails assessing the person's global risk and making the right management in accordance with these results. Correspondingly, 3 steps recommended for the prevention of CVD under risk guidance are: (a) risk assessment via a proper system like Framingham Risk Score, SCORE, QRISK, PROCAM; (b) decision-making in the proper management in terms of informing the patient about lifestyle changes that he or she can cope and drug selection; and (c) evaluation of treatment decision in terms of cost effectiveness. Although, a significant decline is observed in CVD morbidity and mortality, particularly in the western countries, we still are trying to approach to competent quality measures about management under CV risk guidance. This review summarizes the main challenges regarding risk stratification-guided management strategy in primary prevention of CVD. (*Anadolu Kardiyol Derg 2011; 11: 551-6*)

Key words: Cardiovascular disease, risk assessment, biomarkers, primary prevention

Giriş

Gelişmiş ülkelerde başlıca ölüm ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için yaşam boyu risk, bireysel risk faktörlerinin durumuna göre geniş değişkenlik göstermekle birlikte, 50 yaş üstü bireylerde, erkekler için ortalama %52, kadınlar için ise %39 olarak kabul edilmektedir (1, 2). KVH'nın

önlenmesinde genel amaçlar, yüksek mutlak risk grubu bireylerde ilaç ve ilaç dışı yöntemlerle mortalite ve morbiditenin azaltılması, düşük mutlak risk grubunda ise bu durumun sağlıklı bir yaşam tarzı edinmek yoluyla sürdürülmesidir (3). Risk faktörleri modifikasyonu ile özellikle yüksek risk grubu hastalarda KVH mortalite ve morbiditesinde sağlanan belirgin azalma, klinik uygulamada hastalıktan korunma stratejileri geliştirilmesine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Prof. Dr. Dilek Ural, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 41380, Umutepe, Kocaeli-Türkiye Tel: +90 262 303 75 75 Faks: +90 262 303 80 03 E-posta: dilekural@kocaeli.edu.tr

Kabul Tarihi/Accepted Date: 02.05.2011 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 08.08.2011

©Telif Hakkı 2011 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2011.141

esas teşkil etmiştir (3). Bu bağlamda, KVH'nın önlenmesinde geçerli olan ve birbirini tamamlar nitelikteki üç temel strateji sırasıyla; toplum, yüksek risk grubu ve ikincil önleme stratejileri olarak belirlenmiştir (3).

Gelecekte gerçekleşmesi olası olan (veya olmayan) bir hastalığa yönelik riski saptamanın tanı koymanın yerini aldığı günümüz koruyucu hekimlik uygulamasında KVH'dan birincil korumada kişinin toplam KVH riskinin değerlendirildiği ve tedavi yaklaşımının bu değerlendirmeye göre kararlaştırıldığı bir dönemi yaşamaktayız. Buna paralel olarak, risk kılavuzluğunda KVH önlenmesinde izlenmesi önerilen üç adım; (a) Framingham Risk Skoru (FRS), SCORE, QRISK, PROCAM geçerli bir sistem aracılığı ile riskin hesaplanması, (b) hastanın uygulayabileceği yaşam tarzı değişimi, ilaç tedavisine başlama ve uygun ilaç seçimi gibi temel başlıklarda tedavinin nasıl yapılacağına karar verilmesi ve (c) tedavi kararının maliyet etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Bu güncel yaklaşımın yerindeliliğinin, diğer bir deyişle doğru yolda olduğumuzun bir göstergesi olarak, özellikle batılı ülkelerde KVH'ya bağlı morbidite ve mortalitede belirgin bir azalma gözlenmektedir (4). Bununla birlikte kardiyovasküler (KV) risk kılavuzluğunda tedavi yaklaşımında halen yeterli kaliteye ulaşmış değiliz. Toplam KV risk temelinde tedavi yaklaşımında aşılması gereken başlıca sorunlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Günümüzde KVH riski değerlendirmesinde kullanılan skorlama sistemleri ve klasik belirteçler açısından sorunlar mevcuttur.
 - a. Toplumsal verilerden uyarılan mevcut skorlama sistemlerinin, tam da bu nedenle bireysel riskin öngörülmesindeki yeterlilikleri şüphe doğurmuş ve bu durum henüz yeterince sorgulanmamıştır.
 - b. KVH riskini değerlendirmede uzun süredir kullanılmakta olan klasik belirteçler dışında, etkinliği kabul görmüş yeni bir belirteç bulunmamaktadır. Son yıllarda revaçta olan yüksek-duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP), geçerliliğine yönelik yoğun eleştirilere maruz kalmaktadır. Şu an için ufukta ideal bir yeni biyobelirteç görülmemektedir.
2. KVH risk kılavuzluğunda tedavi yaklaşımının KV olayları azaltabileceğine kanıtlar sınırlıdır ve yeni çalışmalara gerek vardır.
3. Yoğun farmakolojik tedaviye rağmen, gerek birincil gerekse ikincil korumada süre giden anlamlı bir rezidüel risk mevcut olup, bu riskin nasıl azaltılacağına dair fikir birliğine varılmış değildir.

Bu derlemede, yukarıda belirtilen sorunlar sırası ile ele alınmaktadır.

Toplam kardiyovasküler hastalık riski değerlendirmesi Kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde mevcut skorlama sistemleri

Günümüzde bireysel toplam KVH riski değerlendirmesinin kolaylaştırılması amacıyla çok sayıda algoritma tanımlanmıştır (Tablo 1). Bunların çoğunda yaş, cinsiyet, kan basıncı, sigara, diyabet varlığı ve lipit değerleri esas alınmaktadır. Ayrıca, antihipertansif tedavi, hs-CRP, ailede genç yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü, sosyal yoksunluk ve hemoglobin A1c düzeyleri gibi birta-

kım ek risk faktörlerine odaklanan, görece yeni skorlama sistemleri de bulunmaktadır (5). Asemptomatik bireylerde, kantitatif risk değerlendirmesi amacıyla öne sürülmüş farklı skorlama sistemleri açısından en önemli husus, hastalıktan etkilenen en geniş grubu temsil eden "düşük risk" popülasyonu hesaba katılmadıkça tek başına "yüksek risk" stratejisi ile KVH toplam prevalansında bir azaltım sağlanamayacağı gerçeğidir. Ek olarak, kısa dönemli mutlak riskin kantitatif olarak öngörülebilmesi, sadece kategorik risk faktörlerine odaklanıldığı için risk faktörü düzeyi veya yoğunluğundaki değişimin izlenememesi ve yaşlılarda ilerleyen yaşın mutlak risk üzerindeki progresif etkisinin olduğundan küçük gösterilmesi gibi dezavantajlara sahiptir. Günümüzde kullanılan Framingham (FRS), ATP III, SCORE, ASSIGN ve QRISK gibi skorlama modellerinin klinik uygulamada henüz yeterince test edilmemiş olmaları, risk faktörü geçmişini ve dolayısıyla bir vizitten diğerine risk faktörü düzeyindeki değişimi göz ardı etmeleri, risk değerlendirmesinde ek birtakım aşamalar içermeleri, kısa dönem risk üzerinde odaklanıp, uzun vadeli riski değerlendirmeye dahil etmemeleri ve -belki de en önemlisi- tüm popülasyonlara uyarlanabilirliklerinin belirsiz oluşu aşılması gereken diğer sorunlardır (6). Nitekim ülkemiz için önerilen SCORE'un (Systematic Coronary Risk Evaluation) yüksek riskli toplumlar için geliştirilmiş sürümünün, bizim halkımızın özelliklerine uygunluğunun validasyonu henüz yapılmamıştır. Kullanabileceğimiz diğer skorlama sistemi FRS'nin de halkımızda kardiyovasküler olay riskini olduğundan düşük öngördüğü TEKHARF çalışmasının verileriyle gösterilmiştir (7). İki skorlama sisteminden hangisini tercih etmemiz gerektiğine yönelik bir çalışma mevcut olmamakla birlikte, hipertansif hastalarda FRS ve SCORE'un iskemik kalp hastalığını öngördürmedeki değerini karşılaştıran bir çalışmada SCORE'un daha yüksek duyarlılık ve negatif prediktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (8). Herhangi bir risk hesap sistemi, riski, mortalitenin inişe geçtiği ülkeler için olduğundan fazla, mortalitenin artmakta olduğu ülkeler için ise olduğundan düşük gösterecektir. Sürekli değişimleri gözetecek bir risk kalibrasyonu ancak kaliteli, güncel mortalite ve risk faktör prevalansına ait veriler sayesinde mümkün olacaktır. Bu yüzden, her Avrupa ülkesinde zaman içinde mortalite ve risk faktör dağılımında gözlenen değişimleri yansıtmaları bakımından SCORE cetvellerinin rekabirasyonu önerilmektedir (3).

Kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde yeni biyobelirteçler

Yeni risk faktörleri lipit risk faktörleri (lipoproteinler, lipoprotein remnantları, lipoprotein-a, küçük düşük-yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikülleri, yüksek-yoğunluklu lipoprotein (HDL) alt grupları, apolipoproteinler-B/A-I ve toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı), non-lipit risk faktörleri (homosistein, trombojenik/hemostatik faktörler, inflamatuvar belirteçler, vb.) ve subklinik aterosklerotik hastalık göstergeleri [ayak bileği basıncı indeksi - ABİ, miyokart iskemisi testleri, aterosklerotik plak testleri, karotis intima media kalınlığı (İMK) ve koroner kalsiyum düzeyi ölçümü] olarak sınıflanmaktadır (6). Yeni risk faktörleri arasında risk değerlendirme sistemlerine dahil olma fırsatına en fazla yaklaşmış olanı hs-CRP'dir (9). Ancak, yaklaşık 15 yıldır araştırılmakta olmasına

Tablo 1. Çeşitli kardiyovasküler risk skorlama sistemlerinin özellikleri [5.kaynaktan uyarlanmıştır.]

Çalışma (kaynak No)	Değişkenler	Çıktılar	Kaynak popülasyonu	Sınırlılıklar
FRS (30)	Yaş, cinsiyet, KB, sigara içimi, HT ilacı kullanımı, TK ve HDL	10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KKH	ABD, beyaz erkek ve kadınlar, 30-62 yaş aralığı	<30 yaş, >65 yaş, farklı ırklar
Global kardiyovasküler risk (1)	Yaş, cinsiyet, sistolik KB, sigara içimi, TK ve HDL, DM, HT ilacı kullanımı	10 yıllık KVH (KKH, inme, KKY veya PVH)	ABD, beyaz erkek ve kadınlar, 30-74 yaş aralığı	Temelde beyazların değerlendirilmiş olması
SCORE (31)	Yaş, cinsiyet, sigara içimi, TK veya TK/HDL oranı, sistolik KB, yüksek ve düşük KVH riski ülkelerine göre ayırım	10 yıllık ölümcül KV olaylar	Avrupalı erkek ve kadınlar, 45-64 yaş aralığı	Non-fatal olay yokluğu, >65 yaş
ASSIGN (32)	Yaş, cinsiyet, sistolik KB, TK, HDL, aile öyküsü, sosyal yoksunluk	10 yıllık KV ölüm, KKH nedenli hastaneye başvuru, revaskülarizasyon	İskoç erkek ve kadınlar, 30-74 yaş aralığı	Sosyal yoksunluk ve aile öyküsü gibi ek parametreleri katmış olmakla beraber farklı toplumlarda validasyonu bulunmuyor
QRISK (33)	Yaş, cinsiyet, sistolik KB, sigara içimi, TK/HDL oranı, aile öyküsü, HT ilacı kullanımı, VKI, sosyal yoksunluk	10 yıllık MI, KKH, inme, TIA	İngiltere, erkek ve kadınlar, 35-74 yaş aralığı	Kaynak verilerinin bir kısmının yetersiz olması, bazı kişilerin 10 yıldan az izlenmiş olması, sadece İngiltere için denenmiş olması
Reynolds (9)	Yaş, sistolik KB, sigara içimi, toplam kolesterol, HDL, hsCRP, aile öyküsü, DM varlığında HgbA1c	MI, inme, koroner revaskülarizasyon, veya KV ölüm	ABD, kadınlar, >45 yaş	Temelde beyazlar, tüm kadınlar, sosyoekonomik durum genelleştirilebilir değil, KB, kilo ve aile öyküsü verileri kişisel bildirimeye dayalı
Reynolds (34)	Yaş, cinsiyet, sistolik KB, sigara içimi, toplam kolesterol, HDL, hsCRP, aile öyküsü, DM varlığında HgbA1c	10 yıllık MI, inme, koroner revaskülarizasyon, veya KV ölüm	ABD, erkekler, 50-80 yaş aralığı	Physicians Health Study grubu kaynak olarak alındığı için sosyoekonomik durum ve sağlık hizmetine ulaşım topluma genelleştirilebilir değil, farklı ırklar ve toplumlara uyarlanabilirliği şüpheli

ASSIGN - Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventive Treatment
DM - diyabetes mellitus, FRS - Framingham Risk Score, HDL - yüksek yoğunluklu lipoprotein, Hgb - hemoglobin, hsCRP - yüksek duyarlılık C-reaktif protein, HT - hipertansiyon, KB - kan basıncı, KABG - koroner arter baypas greft cerrahisi, KKH - koroner kalp hastalığı, KVH - kardiyovasküler hastalık, LVH - sol ventrikül hipertrofisi, MI - miyokart enfarktüsü

rağmen hs-CRP'nin bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda fikir birliği sağlanmış değildir (10). CRP ölçümünün, yüksek riskli bireylerden ziyade, orta dereceli KVH riskine sahip kişilerde tedavi kararını vermede yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (11). Bu bağlamda, JUPITER çalışması (12) enteresan verilere sahip olmakla birlikte, hs-CRP'nin rutin tarama programına girmesi için henüz erken olduğu söylenebilir.

Yakın zamanda Avrupa Ateroskleroz Derneği orta-yüksek KVH riskli hastalarda lipoprotein (a) düzeyinin ölçülmesini ve gerekiyorsa niasin tedavisi (nikotinik asit 1-3 g/gün) ile 50 mg/dL'nin altına düşürülmesini önermiştir (13). Ancak bu öneri sadece epidemiyolojik çalışmaların bulgularına dayanmaktadır ve tedavi yararı henüz büyük klinik çalışmalarla desteklenmemiştir.

Genomiks, proteomiks ve metabolomiks konusundaki baş döndürücü hızdaki gelişmeler neticesinde, XXI. yüzyıl alternatif belirteçlerin yoğun olarak araştırıldığı bir dönem olmaya adaydır. Lipoproteinler, inflamatuvar sitokinler, koagülasyon faktörleri, endotel disfonksiyon belirteçleri, anjiyogenez modülatörleri ve oksidatif stres göstergeleri gibi birçok yeni biyobelirteç adayına

yönelik araştırmalar devam etmektedir. Güncel eğilim biyobelirteçleri tek başına ölçmektense çoklu belirteçler aracılığıyla aterosklerozaya yol açan patolojileri değerlendirmek şeklindedir (14, 15).

Klinik ve biyokimyasal risk faktörleri dışında, ayak bileği basınç indeksi, karotis İMK, koroner kalsiyum skorlaması, ekokardiyografi, BT-anjiyografi, moleküler görüntüleme gibi teknikler de mercek altında olup, KV risk değerlendirmesindeki yerleri incelenmektedir. Bu teknikler arasında popülasyon çalışmalarıyla en fazla değerlendirilmiş olanı karotis İMK'dır. APROS çalışmasında, klasik risk faktörü değerlendirmesine göre başlangıçta düşük veya orta dereceli riske sahip bulunan hastaların %50'sinden fazlası subklinik KVH tespiti için yapılan elektrokardiyografi ve karotis ultrasonografi incelemeleri sonrası yüksek risk sınıfına dahil edilmişlerdir (16). Buna karşılık, İMK'nın toplumda vasküler olayların bağımsız bir öngördürücüsü olmakla birlikte, mutlak riski öngördürmede FRS kadar etkin olmadığı, ayrıca İMK ölçümünden ziyade karotid arterde plak varlığının daha yararlı bir prediktör olduğu da bilinmektedir (17). Amerikan Kalp Birliği orta dereceli KVH riski taşıyan hastalarda lipit düşürücü tedavi kararını vermede İMK ölçümünü deneyim-

li operatörlerce yapılması koşuluyla önermiş, ancak bu yaklaşımın kardiyovasküler olayları azaltıcı etkisinin henüz belirsiz olduğunu da vurgulamıştır (18).

Henüz yeterli kanıt olmamakla birlikte, genel kan faktörlerine ek olarak, arteriyel duvardaki aterosklerotik belirteçlerin görünülmesi hastalığın önlenmesi ve ilerlemesinin durdurulmasında geçerli stratejilerin geliştirilmesinde rehberlik yapabilir. Yakın gelecekte, özellikle moleküler görüntüleme tekniklerinin gelişmesi bu konuda hekimlere yol gösterici olacaktır.

Yeni risk faktörlerine yönelik yoğun arayışlara rağmen, günlük uygulamada kullandığımız klasik risk faktörleri KV olayları belirlemede yeterli gibi görünmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 52 ülkede yürütülen bir olgu-kontrol çalışması olan INTERHEART çalışmasında, dislipidemi, hipertansiyon ve diyabet gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra kolaylıkla ölçülen ve değiştirilebilir potansiyeline sahip 6 adet yaşam tarzı risk faktörünün optimizasyonu ile başlangıç akut miyokart enfarktüsü riskinde %90 azalma sağlanabileceği raporlanmıştır (19). Yakın zamanda açıklanan INTERSTROKE çalışmasında da benzer risk faktörleri inme riskini öngördürebilmiştir (20).

Kardiyovasküler hastalık riski kılavuzluğunda tedavi

KVH'dan birincil koruma toplum temelli klinik bir yaklaşım olup, diyet, fizik aktivite, kilo kontrolü yolu ile toplumun kolesterol düzeylerini ve dolayısı ile uzun (>10 yıl) ve kısa (<10 yıl) vadeli KVH riskini azaltmayı hedefleyen yaşam tarzı değişimlerini temel alır. Birincil korumada kişinin mutlak KVH riski ne denli yüksek ise, hedef LDL-kolesterol o denli düşüktür (6). KVH riski düşük olan çoğu hasta için, diyet, egzersiz ve sigara bırakmak gibi ilaç dışı tedavi yaklaşımları yeterli olabilmektedir. Ancak yüksek risk grubundaki hastalar için, hedef lipit, kan basıncı ve kan şekeri düzeylerinin sağlayabilmek yaşam tarzı değişikliklerine ilaç tedavisinin de eklenmesi ile mümkün olmaktadır (3, 21).

Birincil korumada KVH riskini temel alarak lipit düşürücü tedaviyi düzenlemenin yararına dair önemli bir kanıt, JUPITER çalışmasından gelmiştir (12). LDL-K düzeyleri 130 mg/dL (3.4 mmol/L)'nin altında ve hs-CRP düzeyleri ≥ 2 mg/L olan sağlıklı kadın ve erkekler ile yürütülen bu çalışmada, statin tedavisinin ilk majör kardiyovasküler olay hızını, başlangıç LDL kolesterol düzeyleri tedavi eşliğinin altında olmasına rağmen azalttığı gösterilmiştir. JUPITER çalışmasının bir alt grup analizinde olgular Framingham risk düzeylerine göre düşük (<%5 ve %5-10), orta (%10-20) ve yüksek (>%20) risk gruplarına ayrılmış ve tüm gruplarda statin tedavisi ile KV olaylarda azalma gözlenmiştir (22). Çalışmanın temel amacı toplam risk düzeyine göre tedavi yaklaşımının etkinliğini değerlendirmek olmadığı için güncel uygulamayı etkileyecek sonuçlar çıkarmak uygun değildir. Yine de, birincil korumada statin tedavisinin yüksek risk grubu dışındaki gruplara da uygulanabilirliği açısından bulgular önemlidir.

Yüksek riskli hastalarda LDL-kolesterol düzeylerine yönelik "ne kadar düşük o kadar iyi" yaklaşımı genel kabul görse de, dikkatler artık yüksek risk taşımayan ve bu nedenle var olan ölçüm yöntemleri ile uygun şekilde değerlendirilmeyen popülasyona yöneltilmelidir. Çoğu ülkede statin ve antihipertansif ilaçlar sadece 10 yıllık KVH riski ≥ 20 olan hastalarda karşılanmakta

ve bu da risk skoru <%20 olan kişilerin hâlihazırda KVH riski altında oldukları halde tedavi edilmemesi ile sonuçlanmaktadır. Özellikle kadın hastalarda kardiyovasküler olayların erkeklere göre 10 yıl daha geç ortaya çıkması toplam KVH risk skorlarının düşük çıkmasına neden olmakta ve tedavi kararını etkilemektedir. Bu durumu göz önünde bulunduran Amerikan Kalp Birliği yakın zamanda kadınlar için 10 yıllık KVH riskinin ≥ 10 olmasını da yüksek risk olarak kabul etmiş ve tedavi başlanmasını önermiştir (23).

Öte yandan, KV korumaya yönelik ilaçların düşük riskli grupları da kapsayacak şekilde yoğun kullanımının sağlık sistemi üzerine ciddi bir yük getireceği de kesindir. Maliyet etkinliğinin bir varım noktası olarak kullanılması, özellikle risk düzeyi düşük-orta dereceli olan hastalara tedavi kararı alınmasında yardımcı olabilir. Ancak, yukarıda belirtildiği gibi, risk kılavuzluğunda koruyucu tedavi yaklaşımında aşılması gereken temel nokta, risk skorlamasında tüm gereksinimleri karşılayan mükemmel bir sistemin henüz bulunmamasıdır.

Rezidüel risk kavramı

Rezidüel KVH riski hedef LDL-K değerleri, etkin kan basıncı ve kan glikoz düzeyi kontrolüne rağmen sebat eden makrovasküler olay ve mikrovasküler komplikasyon riskidir (24). Hastalığın önlenmesinde temel bir engel teşkil eden rezidüel riske ilişkin nedensel faktörler; ateroskleroz sürecinin ve tedavi gerektiren risk faktörlerinin karmaşıklığının yanı sıra, riskin olduğundan az hesaplanması, daha yoğun bir tedavinin gerekli olduğuna ve/veya işe yarayacağına inanmamak, tedavinin tolerans ve güvenilirliğine yönelik şüpheler, ilaç maliyetlerine ilişkin kaygılar, hastaya yeterli bilgilendirmenin yapılmaması, hastalığın risklerine yönelik farkındalık eksikliği, hastanın tedavinin yan etki ve risklerine yönelik inanç ve korkuları, sosyokültürel faktörler ve hasta kaynaklarında hastalığın önlenmesinden çok tedavisini gözetan sağlık politikaları olarak sıralanabilir (24, 25).

Yüksek KVH risk taşıyan hastalarda, yoğun tedaviye rağmen, devam eden rezidüel riskin yüksek risk için tanımlanmış kestirim değerlerinin altına çok nadir inebildiği bilinmektedir (örn. 10 yılda >%20 kardiyovasküler olay) (26). Ayrıca, statin tedavisi ile %20-40 düzeylerinde önemli bir KV risk azaltımı sağlanmasına rağmen, riskin yüksek kalmaya devam ettiği hastaların varlığını gösteren TNT (27), PROVE-IT (28) ve TNT alt-grup analizi (29) gibi klinik çalışmalar bulunmaktadır.

KV olayların önlenmesi ve KVH rezidüel risk azaltımında esas, hastanın toplam risk yönetimine katkıda bulunacak kanıta dayalı, etkin tedaviler belirlemektir. Yaşam tarzı düzenlemeleri aterosklerotik dislipidemi yönetiminde etkin olmakla birlikte, sürdürülmesi zordur ve kılavuzlarda gittikçe artan oranda statinlerle beraber diğer lipit düşürücü ilaçlara da yer veren farmakolojik bir yönelim ağırlığını hissettirmektedir. Aslında, farklı soruları yanıtlamak üzere farklı bilimsel yöntemlere gereksinim olacağı ve diğerlerini dışlayarak kanıta bağlı kalmanın hatalara yol açacağı açıktır. İlaç tedavilerinin çift-kör randomize klinik çalışmalara konu olma şansı, sigara bırakımı, egzersiz ve sağlıklı beslenme gibi yaşam tarzı tedbirlerine göre oldukça yüksektir. Dolayısıyla randomize kontrollü çalışmalara tanınacak körü körüne bir

öncelik ilaç kullanımını gereğinden fazla destekleyen kılavuzlara yol açabilecektir (3).

Mevcut risk faktörleri arasında yer almayan kognitif işlev, psikososyal stres, sosyoekonomik durum gibi kavramların da tedaviye hasta uyumunu olumsuz yönde etkileyerek rezidüel riske katkıda buldukları bilinmektedir. Klinik çalışmalarda tedaviye bağlılık (tipik olarak %80) gerçek yaşama göre belirgin şekilde daha yüksektir. Tedavinin yaşam beklentisinde artış veya KV olay riskinde sağladığı azalmaya yönelik faydalarını açıklamak hastaların tedaviye bağlı kalmasına yardım edebilir. Ayrıca, hasta bilgilendirme broşürlerinde yer alan tedavinin yarar ve yan etkilerine yönelik bilgilendirme de daha iyi dengelenmelidir. Var olan formatta tedavinin sıklıkla nadir olaylara ilişkin riskinin fazlaca abartılmış olması, hastalarda görece olarak güvenli olan bu ilaçları alma konusunda bir çekince doğurabilmektedir. Çoğu hastanın asemptomatik olması tedavinin faydasının algılanmasını zorlaştırmaktadır.

Kardiyovasküler hastalık riskine dayalı tedavi yaklaşımında iyileştirme önerileri

KVH riski kılavuzluğunda tedavi, ya da başka bir deyişle "öngör, önle ve bireyselleştir" yaklaşımının kısa vadede mevcut kanıtlar ve kılavuzlar çerçevesinde başarısı için alınması gereken önlemler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Kişinin risk faktörlerine maruziyetinde görülen yaşam boyu değişkenlik, bireysel risk faktörü değerlendirmenin birçok kez yapılmasını gerektirmektedir. Bu durumda, mevcut toplam risk değerlendirme sistemlerinin hekimi risk hesaplama yönelik ekstra bir efor sarf etmekten olabildiğince alıkoyan bilgisayar destekli sistemler haline getirilmesi önemli bir adımdır. Bu tip bir yaklaşım örneği SCORE risk sınıflamasının elektronik sürümü olan ve Türk Kardiyoloji Derneğinin web sitesinde Türkçesi yer alan HeartScore programıdır (<http://www.heartscore.org/tr/Pages/welcome.aspx>). Diğer sınıflama sistemlerinin de elektronik sürümleri mevcuttur. Ancak bu programların hekimi özel olarak veri girmek zorunda bırakan sistemler olmasından, bilgisayar temelli bir hasta muayenesi sırasında hekimin zaten kaydettiği verilerden otomatik olarak riski hesaplayan bir sisteme dönüştürülmesi daha pratik olacaktır.
- Programda toplam KVH risk hesabının yanı sıra kanıta dayalı tedavi konusunda hekimi yönlendirecek algoritma önerilerinin de sunulması fayda sağlayacaktır.
- Bir başka iyileştirme, dijital medikal kayıtların hedefe ulaşan hekimleri belirleyecek şekilde geliştirilmesi olup, bu şekilde hekim performansının izlenmesi mümkün olabilir. Bu model İngiltere, A.B.D ve Kanada gibi ülkelerde 2000'li yılların ortalarından beri denenmektedir. Ülkemizde de aile hekimliği sistemine geçildiği göz önüne alınırsa -hedefleri doğru belirlenmiş- dijital kayıt sistemlerinin hem birey hem de toplum sağlığını olumlu etkileyeceği öngörülebilir.
- Hekimi ziyaret etmeyen hastaların büyük çoğunluğunun aslında en çok tedavi gereksinimi olan kişiler olduğu gerçeğinden hareketle, KVH riskinin azaltımında toplum temelli tarama için doğru zamanın geldiği düşünülebilir.

KVH taraması için hedef popülasyon olan 40-50 yaş arası bireyler için aile hekimi (pratisyen doktor) ofisi bu taramanın yapılabileceği en olası mekandır. Bu yüzden aile hekimlerinin bu konuda harekete geçmelerini sağlayacak bir güdülenmeye gereksinimleri vardır.

- Risk skorlama sistemlerinin her toplumun KVH olay insidansına göre uyarlanması ve belli aralıklarla yapılan değerlendirmelere göre güncellenmesi bir başka gerekliliktir.
- Sağlık hizmeti bütçelerinin gittikçe artmasına rağmen ekonomide benzeri bir eğilim olmayışı ve hükümetlerin sağlık bütçelerinde yaptığı kısıtlamalar, KV risk kılavuzluğunda tedavi yaklaşımını tehdit eden başlıca unsurlar olup, bu yaklaşımın özellikle orta dereceli risk kohortlarında maliyet-yarar durumuna yönelik klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Sonuç

Kısa ve uzun vadeli riski derecelendiren bir KVH risk skorunun belirlenmesi, hastalığın başlaması veya ilerlemesini azaltabilecek medikal tedavi ve davranış değişikliklerinin hayata geçirilmesinde tetikleyici rol oynamakta ve hastaların bireysel motivasyonlarının, sahip oldukları riski kavrama yoluyla gelişmesine olanak sağlamaktadır. Henüz mükemmel olmasa da, toplam ve yaşam boyu KVH risk skorunun birlikte değerlendirilmesi, daha çok hastanın -risk faktörü yönetimi için daha elverişli oldukları- daha erken safhalarında yakalanmasına olanak sağlayacaktır. Mevcut skorlama sistemlerinin geçerlilik ve uygulanabilirlik açısından değerlendirildiği klinik çalışmalara gereksinim olduğu ve risk kılavuzluğunda tedavi girişimlerinin hastalık kontrolü ve sağlık harcamaları açısından etkilerinin değerlendirilmesinin sadece uygun şekilde tasarlanmış prospektif çalışmalar ile mümkün olacağı açıktır.

Çıkar çatışması

Çıkar çatışması yoktur. Yazar tarafından beyan edilen potansiyel çıkar çatışmasını oluşturabilecek ve bu çalışmanın konusu ile ilgili olmayan destek ve kaynaklar: Yazarın katıldığı EFFORT çalışması ve toplantı seyahat giderleri ASTRA Zeneca tarafından karşılanmıştır. Bu çalışma KAPPA Medical Writing tarafından desteklenmiştir.

Açıklama ve teşekkür

Bu derleme, Astra-Zeneca Türkiye sponsorluğunda gerçekleştirilen uluslararası bir çalışmaya temel alınarak, KAPPA Danışmanlık Eğitim Araştırma Şirketinden Dr. Çağla İşman ve Prof. Dr. Şule Oktay tıbbi yazım desteğiyle hazırlanmıştır.

Kaynaklar

1. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-53. [CrossRef]
2. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-40. [CrossRef]

3. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-414. [\[CrossRef\]](#)
4. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006; 27: 107-13.
5. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1169-77. [\[CrossRef\]](#)
6. 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
7. Onat A, Can G, Hergenç G, Küçükdemir Z, Uğur M, Yüksel H. High absolute coronary disease risk among Turks: involvement of risk factors additional to conventional ones. *Cardiology* 2010; 115: 297-306. [\[CrossRef\]](#)
8. Ural D, Bildirici U, Ağaçdiken A, Yılmaz C, Vural A, Şahin T, et al. Comparison of two cardiovascular risk stratifications in predicting presence of silent myocardial ischemia in hypertensive patients. *Eur Heart J* 2004 (Suppl S); 25: 208.
9. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297: 611-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Emerging Risk Factors Collaboration. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132-40.
11. Boekholdt SM, Kastelein JJ. C-reactive protein and cardiovascular risk: more fuel to the fire. *Lancet* 2010; 375: 95-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207. [\[CrossRef\]](#)
13. European Atherosclerosis Society. New recommendations from the European Atherosclerosis Society consensus panel resolve controversy about lipoprotein (a) and cardiovascular risk [press release]. June 23, 2010.
14. Kullo IJ, Cooper LT. Early identification of cardiovascular risk using genomics and proteomics. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 309-17. [\[CrossRef\]](#)
15. Kılıç T, Ural D, Ural E, Yumuk Z, Ağaçdiken A, Şahin T, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2006; 92: 1041-6.
16. Cuspidi C, Mancia G, Ambrosioni E, Pessina A, Trimarco B, Zanchetti A; APROS Investigators. Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey (APROS). *J Hum Hypertens* 2004; 18: 891-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2041-8. [\[CrossRef\]](#)
18. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: e50-103. [\[CrossRef\]](#)
19. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52. [\[CrossRef\]](#)
20. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-23. [\[CrossRef\]](#)
21. Hermans MP, Castro Cabezas M, Strandberg T, Ferrières J, Feely J, Elisaf M, et al. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 445-54. [\[CrossRef\]](#)
22. Ridker PM, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Koenig W, Kastelein JJ, Genest J, et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity C-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for "intermediate risk". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 447-52. [\[CrossRef\]](#)
23. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1404-23. [\[CrossRef\]](#)
24. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102 (10 Suppl): 1K-34K. [\[CrossRef\]](#)
25. Hobbs FD, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract* 2002; 19: 596-604. [\[CrossRef\]](#)
26. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58. [\[CrossRef\]](#)
27. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35. [\[CrossRef\]](#)
28. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504. [\[CrossRef\]](#)
29. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al.; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of blood pressure cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010; 23: 2897-908. [\[CrossRef\]](#)
30. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
31. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003. [\[CrossRef\]](#)
32. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93: 172-6.
33. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335: 136. [\[CrossRef\]](#)
34. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118: 224. [\[CrossRef\]](#)