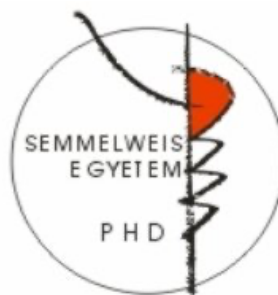


Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség szűrése családorvosi praxisokban

Doktori értekezés

Dr. Tóth-Vajna Zsombor

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Sótonyi Péter, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Oláh Attila, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Dr. Tóth Csaba, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Wéber György, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Terebessy András, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Vallus Gábor, Ph.D., főorvos

Budapest
2023

1. BEVEZETÉS

A perifériás érbetegség (peripheral arterial disease – PAD) a szervezet egészét érintő kórfolyamat, a generalizált atherosclerosis egyik megnyilvánulási formája. Az alsó végtagi PAD (lower extremity arterial disease – LEAD) általában hosszan kifejlődő és kevésbé látványos tünetei miatt sokáig felfedezetlen marad, ugyanakkor a korai felismerés, az időben megkezdett megfelelő kezeléssel szignifikánsan csökkenthető a cardiovascularis rizikó és a mortalitás. Patofiziológiai alapja a lument szűkítő arterioscleroticus plaque vagy thrombus, melynek következtében az artériától distalisan a szöveti oxigénellátás csökken, és az emiatt ischaemia alakul ki következetes fájdalommal, ami a LEAD legjellemzőbb tünete. Kétféle fájdalom szindróma különíthető el: enyhébb esetben claudicatio intermittens (CI), súlyosabb esetben ischaemiás nyugalmi fájdalom is jelentkezik.

A krónikus végtagot veszélyeztető ischaemia (KVVI) a LEAD legsúlyosabb szövődményei közé tartozik, a tartós oxigénhiány miatt a szövetek necrosis következik be. Jellemzően a nagyobb nyomásnak kitett, csontalapú felületeken alakul ki, az érintett végtag distalis részén. Ezek az fekélyek fájdalmasak, sötét színűek, de nem vérzékenyek, alapjukat kellemetlen szagú, necroticus szövet tölti ki, gyakori a felülfertőződés. Hátterében leggyakrabban a kis, közepes, ritkább esetben a nagy artériák progresszív elzáródása és az ennek következményeként distalisan kialakuló szöveti ischaemia áll. Ezen patológias folyamatok következményeként gyulladásos reakciók, fehérvérsejt aktiváció, endothel sérülés, microthrombosis, thrombocyta aggregáció és capillaris collapsus következik be, mely tovább rontja az érintett végtag keringését.

Akut végtagi ischaemia esetén korábban tünetmentes betegnél jelentkeznek KVVI tünetei a végtag áramlásának hirtelen csökkenése következtében, vagy már korábban meglévő artériás szűkület tünetei romlanak hirtelen. Ez a kórkép azonnal ellátást igényel, mivel súlyos esetben a végtagot veszélyeztető állapot alakulhat ki. Kialakulásának hátterében egyenlő arányban állhat embolisatio vagy atherothrombosis. Embolisatio leggyakrabban, 43%-ban az arteria femoralisokon alakul ki, és az elzáródások jelentős, 60%-ában az arteria femoralis superficialis érintett. Az akut végtagi ischaemia leggyakoribb tünete az érintett végtagon jelentkező fájdalom, a végtag sápadtsága, a pulzus hiánya, illetve sokszor mozgás- és érzészavara. Thrombosis általában a már LEAD által érintett végtagon alakul ki, sokszor hosszabb idő alatt, gyakran lehet kétoldali megjelenésű, és meglévő collateralis hálózat esetén a tünetek fokozatosabban, kevésbé rapidan fejlődnek ki. Embolisationál, amely gyakrabban egyoldali, a tünetek kifejezettebbek lehetnek, általában jelentősebb fájdalom jelentkezhet.

A betegség korai kiszűrését megnehezíti, hogy az érintett páciensek jelentős része sokáig tünetmentes maradhat, vagy a fennálló tüneteket alul értékelteti, illetve jelentős részüknél a szövődmények megjelenéséig teljesen aszimptomatikus lehet a betegség. Emiatt a korai felismerés kiemelten fontos, mert az időben megkezdett megfelelő terápia szignifikánsan csökkentheti a rizikót és a mortalitást. A cerebrovaszkuláris események emelkedett kockázata mellett a LEAD mellett megjelenő ISZB-gel is rendelkező betegek fokozott kockázattal rendelkeznek az AMI-ra és a hirtelen szívhalálra.

Az aszimptomatikus betegek diagnosztizálása jelentős problémát jelenthet, ezért a LEAD diagnosztikája mindenképp többirányú megközelítést igényel. Habár a jellegzetes fájdalom-szindróma esetükben hiányzik, a fennálló rizikófaktorok, illetve társbetegségek esetükben is figyelemfelkeltő szereppel bírnak.

A LEAD rizikó-faktorai megegyeznek a többi atheroscleroticus betegség rizikó-faktoraival, azonban ezek hatásai a LEAD lokalizációjától függően különböző jelentőséggel bírnak. A legfontosabbak a dohányzás, a diabetes mellitus, a dyslipidaemia, a hypertonia, és az életkor. A magyar lakosság körében a magasvérnyomás-betegség a leggyakoribb rizikó faktorok közé tartozik.

Egy több, mint 170 tanulmányt vizsgáló meta-analízis szerint 2000 és 2010 között a populáció öregedésével az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség incidenciája negyedével nőtt, elérve a 200 milliót, 2015-re pedig a 236 milliót. Egy másik metaanalízis alapján, amely 34 tanulmányt vizsgált összesen 112 027 beteg részvételével megállapította, hogy a prevalencia növekedés magasabb jövedelmű országokban 13%-os, alacsonyabb jövedelmű országokban pedig 29%-os emelkedést jelentett. A legtöbb perifériás érbeteg a nyugati Csendes-Óceáni régióban él, a legkevesebb pedig a Keleti-Mediterrán Régióban. A LEAD prevalenciája az Európai Régióban a legmagasabb (7,99%) és az Afrikai Régióban a legalacsonyabb (4,06%). Ez elsősorban az életkorral magyarázható, az Európai Régióban gyakoribb a magasabb életkort elérő egyének száma, mint az Afrikai Régióban.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. I. Klinikai vizsgálat: *A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.*

Több nagyvárosi, falusi és fővárosi háziorvosi praxisban végzett nagy elemszámú keresztmetszeti vizsgálattal.

1. A LEAD előfordulásának vizsgálata az általunk összeállított szűrőalgoritmussal háziorvosi praxisokban.
2. A LEAD súlyosságának meghatározása az általunk összeállított szűrőalgoritmussal háziorvosi praxisokban.
3. A szűrt betegek rizikószerinti csoportosítása fizikális és funkcionális vizsgálatok alapján.
4. Rizikófaktorok és a rizikó-csökkentő terápiának előfordulásának vizsgálata.

2.2. II. Klinikai vizsgálat: *Az első szűrés betegeinek utánkövetése, az eredmények értékelése.*

Az I. klinikai vizsgálatnál kiszűrt, veszélyeztetett betegek 1 éves utánkövetés vizsgálata szakorvosi kontroll igénybevételével.

1. Saját kontroll-vizsgálatok, a betegek csoportosítása az 1 év alatt bekövetkezett állapotváltozás alapján.
2. Gold-standardként szakorvosi kontroll-vizsgálat eredményeinek értékelése.
3. A saját és a szakorvosi kontroll eredményeinek összehasonlítása.
4. Ezek alapján a szűrés megbízhatóságának és alkalmazhatóságának vizsgálata.
5. A rizikó-csökkentő terápiák változásának követése.

3. HIPOTÉZISEK

3.1. I. Klinikai vizsgálat: *A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.*

1. A LEAD az alapellátás szintjén ritkán vagy későn felismert, ugyanakkor gyakori megbetegedés. A klinikai státusz és a BKI mérés hatékony eszköz az érintett betegek kiszűrésére.
2. A többirányú megközelítéssel (BKI, panaszok, anamnézis) kiszűrt LEAD-es betegek aránya valójában magasabb, mint a csak BKI segítségével kiszűrt betegek aránya.
3. A szűrés a betegek jelentős részénél adhat definitív diagnózist.

3.2. II. Klinikai vizsgálat: *Az első szűrés betegeinek utánkövetése, az eredmények értékelése.*

1. Feltételezem, hogy az egy éves kontroll vizsgálat során a betegek csoportok közötti eloszlása az emelkedő gyógyszeres terápiák és a szakorvosi vizsgálat hatására változni fog.
2. A szakorvosi kontroll a fény-zóna (egyértelmű diagnózis) betegeinek esetében jelentős mértékben megerősíti az általunk felállított előzetes diagnózist, illetve a köd-zóna (nem egyértelműen felállítható diagnózis) két csoportja esetében is igazolja az általunk kiszűrt betegek esetében a LEAD-fennállását.
3. A saját kontroll, illetve a szakorvosi kontroll-vizsgálat alapján az általunk tesztelt szűrés 90% feletti specificitással, szenzitivitással, negatív és pozitív prediktív értékekkel rendelkezik a legtöbb csoport esetében.

4. MÓDSZEREK

4.1. I. Klinikai vizsgálat: A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.

Vizsgálati minta

Az első vizsgálat adatgyűjtési fázisa 2015. novembere és 2018. februárja között zajlott. Budapesten, nagyvárosokban és falvakban választottunk ki, olyan háziiorvosi körzeteket a szűréshez, ahol hajlandóak voltak együttműködni a vizsgálatunkban. Összesen 33 háziiorvosi praxis egyezett bele a szűrésbe és vett részt a vizsgálatokban. A szűrést a vizsgálatot megelőző hónapban hirdettük meg a kiválasztott rendelőkben. A részvétel önkéntes volt. A célcsoportot az 50 év feletti férfiak és nők képezték. A mintába bekerült minden, legalább egy major rizikófaktorral rendelkező 50-65 év közötti személy, illetve bárki, akinek a saját vagy a családi anamnézisében CV esemény szerepelt, továbbá minden 65 feletti személy. Összesen 857 beteg került szűrésre, akik közül 816 páciens adatait használtuk fel számolásainkhoz. 41 beteg 50 év alatti életkor, illetve orbánc fennállása miatt kizárásra került. Az ő adataikat nem használtuk fel a számításainkhoz. Az összes résztvevőt szóban és írásban is felvilágosítottunk a vizsgálatról, ehhez írásbeli beleegyezésüket adták. A jelenlegi vizsgálati protokollt a Semmelweis Egyetem Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB 285/2015) hagyta jóvá, és a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően hajtottuk végre.

Mérőeszközök

A LEAD családorvosi körülmények közötti való szűrésére a rendelkezésre álló eszközök korlátozottak. A szűrési protokoll összeállításánál igyekeztünk olyan módszereket, illetve eszközöket használni, amelyek minden magyarországi háziiorvosi rendelkezőben rendelkezésre állhatnak. Az összeállított szűrőmetódus legfontosabb célkitűzése, hogy egy olcsó, kevés eszközt használó, gyorsan elvégezhető és könnyen reprodukálható módszert nagy mintán teszteljünk, amely családorvosi körülmények között is segítheti a LEAD korai diagnózisát, az érintett, illetve veszélyeztetett betegek kiszűrését.

A szűrésre érkező betegeket első lépésként tájékoztattuk a szűrés menetéről, illetve kézhez kapták a beleegyező formanyomtatványt. Ezt követően minden résztvevőtől kikérdeztük az *Edinburgh Claudication Questionnaire-t (ECQ)*, ami a LEAD és a CI szűrésének és diagnosztizálásának standardizált eszköze. Az ECQ kérdőívben szereplő 6 kérdésre igen-nem válaszok adhatók, illetve a fájdalom lokalizációját lehet megadni. A típusos CI panaszokkal rendelkező betegnél a fájdalom leggyakrabban a vádliban, esetleg a combban

vagy a fenékben jelentkezik. Nem tekinthető típusos CI panasznak a térdben, ízületekben, lábfejben jelentkező, illetve kisugárzó fájdalom. Mivel dysbasias panaszokat többféle eredetű kórkép okozhat, így a minél pontosabb eredmény érdekében kiegészítő kérdéseket tettünk fel a vénás, neurológiai, illetve ízületi eredetű fájdalom elkülönítésére.

Ezt követően rögzítésre került a betegek saját és családi anamnézise. A saját anamnézis felvételekor kitértünk a korábbi és jelenlegi betegségekre, a rizikófaktorokra, továbbá az aktuálisan szedett gyógyszerek. A major rizikófaktorok tekintetében, mint a dohányzás, diabetes mellitus, hyperlipidaemia és magasvérnyomás kiegészítő kérdéseket tettünk fel. Az anamnéziszfelvétel részeként rögzítettük az aktuálisan szedett gyógyszereket. Külön kitértünk arra, hogy az adott páciens szedett, vagy jelenleg szed-e kardiovaszkuláris betegségek primer vagy szekunder prevenciójaként beállított, esetleg LEAD-specifikus gyógyszert. A gyógyszereket hatóanyag-csoportok szerint is csoportosítottuk.

A családi anamnézisben kitértünk az elsőfokú rokonok, szülők, gyermekek és testvérek körében előforduló krónikus betegségekre, mint a cukorbetegség, magasvérnyomás, hyperlipidaemia, krónikus vesebetegség, illetve a major rizikófaktorok előfordulására.

A fizikális vizsgálat részeként megtörtént többek közt a perifériás pulzusok tapintása, a pulzus-státusz rögzítése. Következő lépésként megtörtént az alapvető testparaméterek felvétele (magasság, testtömeg, csípőkörfogat), amiből BMI értékeket kalkuláltunk, továbbá tesztcsíkos módszerrel ujjbegyből vett kapilláris vérből éhomi vércukor és koleszterinszintet mértünk (Accu-Chek Active típusú készülék). Akinél a helyszínen magasabb vércukorértéket mértünk ($>6,0$ mmol/l), vagy az anamnézisben cukorbetegség szerepelt, HbA_{1c} vizsgálatához tesztcsíkra mintát.

Ezt követően 5 perces pihenést követően rögzítettük a végtagokon a pulzus státuszt, majd a jelenleg érvényben lévő ajánlásoknak megfelelően folyamatos hullámú Doppler-készülékkel mind a négy végtagon megmértük a systoles vérnyomást, ebből pedig *boka-kar index (BKI)* értéket számoltunk.

Az ECQ alapján dysbasias panaszokat jelző betegekkel járatesztet végeztettünk. Egy pontosan kijelölt és kimért vízszintes szakaszon normál tempóban kellett sétálniuk. Rögzítésre került, hogy 200 méternél többet vagy kevesebbet tudtak sétálni, ezt a Fontaine-stádiumok megállapítására használtuk. Rögzítésre került továbbá a fájdalom-mentes járástávolság, ezután a betegeket tovább sétáltattuk, és ezután rögzítettük a maximális járástávolság.

A LEAD korai stádiumában lévő betegeknek vagy nincs dysbasias panaszuk, vagy alul értékeli azokat és enyhébb tünetekről számolnak be, a diagnózis megalkotása és a megfelelő terápiás kezelés késhet. Bizonyos betegek esetében a nyugalmi BKI normál tartományban volt,

ám főleg jelentősebb fizikai terhelésre (hegymenet, lépcsőzés) dysbasias panaszokról számoltak be. Illetve a betegek egy részénél hamisan magas, 1,4 feletti BKI értéket kaptunk. Ezen betegek esetében az artériák media rétege valamilyen társbetegség, sokszor a diabetes mellitus talaján kialakuló Mönckeberg-féle mediasclerosis miatt elmeszesedett, így a hagyományos vérnyomásmérő mandzsettával nem komprimálható, a BKI ezen betegek esetében nem értékelhető. Kezdeti hipotézisünk szerint a valóban LEAD-ben érintett betegek aránya a vizsgált populációban jóval magasabb lehet, mint a csak BKI alapján kiszűrt LEAD-es betegek aránya. A BKI önmagában a még nem kimutatható, ám esetenként már ekkor dysbasias panaszokkal rendelkező betegek esetében álnegatív eredményt adhat. A LEAD jellegzetes fájdalom szindrómája a CI, így a LEAD szűrésekor mindig ki kell térni az esetleges társuló panaszokra. Emiatt egy összetettebb LEAD beosztás mellett döntöttünk, ahol a BKI mellett figyelembe vesszük a megjelenő szubjektív panaszokat is.

A nyugalmi BKI értékek és tünetek alapján két főcsoportot, ún. „zónát” és négy alcsoportot hoztunk létre. A családorvosok számára a LEAD diagnózisa sokszor nehézséget jelenthet. A szűrés során, mint említettem, a családorvosok számára rendelkezésre álló eszközöket használtunk. Ezen módszerek felhasználásával a betegek egy részénél viszonylag könnyen meg lehetett állapítani, hogy érintettek-e LEAD szempontjából. Azok, akiknek a nyugalmi BKI értéke a normál tartományban volt és nem voltak dysbasias panaszaik, ők kerültek a „*biztosan LEAD-negatív*” csoportba. A „*biztosan LEAD-pozitív*” csoportba azok kerültek, akik nyugalmi BKI értéke kóros, 0,9 alatti volt és ez alapján valószínűleg LEAD-tól szenvedtek. Ezen csoport betegeinek általában típusos claudicatio panaszai vannak, ám jellemző köztük a betegség sokszor teljesen aszimptomatikus megjelenése, ami sajnos sokszor késői felismeréshez vezet. Ennek a két csoportnak a beteg a családorvos eszköztárával is nagy biztonsággal diagnosztizálható, így ezt a két csoport a „*fény-zónának*” nevezett főcsoportba került.

Azokat a betegeket, akiknek a nyugalmi BKI értéke a normális tartományban volt, de az ECQ alapján dysbasias panaszokat jeleztek, sokszor típusosan jelentősebb megterhelésre (pl.: fájdalom hegymenetben vagy lépcsőre mászáskor) a „*BKI negatív, de tünetes*” csoportba kerültek. Esetükben az ECQ alapján a jelentkező dysbasias panasz figyelemfelkeltő szereppel bír a családorvos számára. A betegek egy másik csoportjának az artériái merev fallal rendelkeztek, így az artériáik a hagyományos mandzsettás vérnyomásmérővel nem voltak összenyomhatók. Emiatt náluk a láb artériáin hamisan magas vérnyomásértékeket mértünk és a BKI is 1.4 feletti érték volt. Ezek a betegek a „*nem-komprimálható artériás*” csoportba

kerültek. A családorvosok számára itt felmerülő diagnosztikai nehézségek miatt ez a két a al csoport a „kód-zónának” nevezett főcsoportba került.

4.2. II. klinikai vizsgálat: *Az első szűrés betegeinek utánkövetése, az eredmények értékelése.*

Vizsgálati minta

Utánkövetés vizsgálatainkra 391 beteget rendeltünk vissza az első alkalom után átlagosan $1 \pm 0,23$ évvel. Az utánkövetésre visszarendelt betegek közül 46 nem jelent meg, 14 megjelent, ám szakorvosi kontrollon nem vett részt, emiatt kizárásra került. Számításainkhoz így végül 327 beteg adatait tudtuk felhasználni. Halálozás a vizsgált populációban ezen időszak alatt 4 esetben fordult elő.

Mérőeszközök

A megjelent betegektől első lépésként újra kikérdeztük az ECQ-t, ezzel vizsgálva a LEAD egyértelmű tüneteit mutató, illetve a nem egyértelmű panaszokat mutató betegek tüneteinek változását, illetve a dysbasias panaszok novum megjelenését.

Regisztráltuk a betegek saját anamnézisében az 1 évvel ezelőtti állapothoz képest történt változásokat, kiemelt figyelemmel az azóta bekövetkezett CV történésekere, a gyógyszerelésben bekövetkezett változásokra, valamint a fő rizikófaktorokkal (dohányzás, cukorbetegség, hypertonia, hyperlipidaemia) kapcsolatos változásokra, kiemelt figyelemmel a dohányzás elhagyására. Az alapvető fizikális vizsgálatok után megtörtént a BKI ismételt mérése.

Azokkal a betegekkal, akik az ECQ alapján korábban CI panaszokkal rendelkeztek, ismételt járás-tesztet végeztettünk. Ismét regisztráltuk a fájdalommentes és a maximális járástávolságokat, az ebben bekövetkező változásokat, újra értékeltük a Fontaine-stádiumbesorolásokat.

Gold-standardként a végső diagnózisban a szakorvosi véleményt vettük irányadónak. Rögzítettük, hogy a páciensek jártak-e szakorvosi vizsgálaton, a feltételezett diagnózis megerősítésre vagy elvetésre került, illetve LEAD-specifikus gyógyszerfelírás történt-e.

5. EREDMÉNYEK

5.1. I. Klinikai vizsgálat: *A LEAD előfordulásának vizsgálata családorvosi praxisokban.*

1. A szűrésen résztvevők 62%-a nő volt. A betegek jelentős része az idősebb korosztályból került ki, az átlagéletkor 65.6 ± 7.9 év volt. A leggyakoribb rizikófaktor a hipertonia volt (77%) ezt követte a hyperlipidaemia (55%), a diabetes mellitus (33%), és az aktív dohányzás (24%). A betegek jelentős, 81%-a elhízott volt. Az ECQ alapján a teljes populáció egyharmada (33%) jelzett CI panaszokat. A leggyakrabban szedett gyógyszerek a vérnyomáscsökkentők voltak 72%-kal. A betegek 11%-a kapott korábban LEAD-specifikus gyógyszerelést.

2. A fény-zóna két alcsoportjából a betegek 52%-a került a biztosan LEAD-negatív csoportba, a csoport jelentős része (68%) nő volt. Ebben a csoportban volt a legalacsonyabb az átlagéletkor, 64.7 ± 7.8 év. A fény-zóna másik csoportja a biztosan LEAD-pozitív betegek, a vizsgált populáció 23%-a lett ide sorolva. Ebben a csoportban többségben voltak a férfiak 57%-kal. A köd-zóna két alcsoportjába közel azonos százalékban kerültek betegek. A BKI negatív, de tünetes csoportba a vizsgált populáció 13%-a került, többségében nők. A nem-komprimálható artériás csoportba a betegek 12%-a került, és ebben a csoportban volt a legmagasabb az átlagéletkor, 67.3 ± 8.5 év.

3. A biztosan LEAD-pozitív és a biztosan LEAD-negatív csoportok között szignifikáns különbségeket találtunk a következő adatokban: aktív dohányzók, hipertonia, hyperlipidaemia, elhízás, korábbi AMI és korábbi PAD diagnózis. A gyógyszerelésben szintén szignifikáns különbségeket találtunk a következő gyógyszereknél: vérnyomáscsökkentők, antidiabetikumok, TAG, és LEAD-specifikus gyógyszerelés. A biztosan LEAD-negatív és a BKI negatív, de tünetes csoport összehasonlításakor szignifikáns különbséget találtunk az aktív dohányzók, a korábbi stroke, a korábbi AMI, korábbi PAD diagnózis és minden gyógyszer tekintetében, kivéve a vízhajtókat. A nem-komprimálható artériás csoport és a BKI negatív, de tünetes csoport összehasonlításakor csak a korábbi PAD diagnózis, és a LEAD-specifikus gyógyszerelés tekintetében találtunk jelentős különbséget.

4. Az aktív dohányzók aránya a biztosan LEAD-pozitív csoportban volt a legmagasabb, a biztosan LEAD-negatív csoportban volt a legalacsonyabb. A korábban dohányzók aránya közel

azonos volt a négy csoport között. A hypertonia előfordulása minden csoportban magas volt, 70% feletti, a legmagasabb előfordulást a biztosan LEAD-pozitív csoportban találtuk. A diabetes mellitus előfordulása, várakozásainknak megfelelően a nem-komprimálható artériás csoportban volt a legmagasabb, ezt követte a biztosan LEAD-pozitív csoport 36%-kal, és ebben a csoportban volt a legmagasabb a hyperlipidaemia előfordulása is. A korábbi AMI és korábbi stroke legmagasabb előfordulását a BKI negatív, de tünetes csoportban találtuk. A CI legmagasabb előfordulását a BKI negatív, de tünetes csoportban találtuk, ami a csoportosítási kritériumokkal is magyarázható. A CI második legmagasabb előfordulást a biztosan LEAD-pozitív csoportban találtuk, fontos kiemelni, hogy ezen csoport betegeknek 26%-a aszimptomatikus volt. A vízajtók kivételével minden gyógyszerből arányaiban a legtöbb a biztosan LEAD-pozitív csoport betegeknek volt felírva.

5.2. II. klinikai vizsgálat: *Az első szűrés betegeknek utánkövetése, az eredmények értékelése.*

1. Az első szűrés betegek közül 391-et rendeltünk vissza, közülük 341 beteg jelent meg. Közülük 327 beteg adatait tudtuk értékelni (47% ffi, 53% nő). Az átlagéletkor $67,1 \pm 7,8$ év volt. Az utánkövetésre visszarendelt betegek közül 50 nem jelent meg, illetve 14 szakorvosi kontrollvizsgálat elmaradása miatt kizárásra került.

2. Az első szűrés során a biztosan LEAD-pozitív csoportba a betegek 23%-a került. Az utánkövetés vizsgálat alapján 80,2% maradt ebben a csoportban. A szakorvosi vizsgálat során ezen csoportból a betegek 82,2%-a kapott megerősítő diagnózist LEAD-re. A betegek 67,2%-a férfi volt, az átlagéletkor $66,6 \pm 7,4$ év volt. Ebben a csoportban maradt a legmagasabb az aktív dohányosok (48%), hypertóniások aránya (92,8%), cukorbeteg (56%), hyperlipidaemiasok (76,8%) aránya. Az első és a második szűrés között szignifikánsan emelkedett a LEAD-specifikus terápiák felírása (22-ről 99,4%-ra), a TAG gyógyszerek új felírása (39-ről 92 %-ra), és a lipid-csökkentő terápiák aránya (31-ről 66,4%-ra).

3. A szűrés első alkalmával az összpopuláció 12,9%-a került a BKI negatív, de tünetes csoportba. Az általunk végzett szűrés második alkalmával a betegek 59,4%-a maradt ebben a csoportban, 8,3% viszont a biztosan LEAD-pozitív csoportba került. A szakorvosi vizsgálat során a csoport betegeknek 75%-a kapott diagnózist LEAD-re. Ebben a csoportban maradt a legmagasabb a korábban agyvérzésen (19,4%) és AMI-n átesett (16,7%) betegek aránya. Ezen betegek körében is szignifikánsan emelkedett az újonnan felírt rizikó-csökkentő terápiák

aránya: a második szűrésen már a betegek 100%-a kapott LEAD-specifikus terápiát, 93,1%-ra nőtt a TAG terápiát kapók aránya, és 82%-ra nőtt a lipid-csökkentő terápiát kapók aránya.

4. A szűrés első alkalmával az összpopuláció 11,6%-a került a nem-komprimálható artériás csoportba. Az általunk végzett utánkövetés alkalmával a betegek 68,7%-a maradt ebben a csoportban. A szakorvosi vizsgálat során a csoport betegeinek 55%-a kapott diagnózist LEAD-re. Az átlag-életkor ebben a csoportban volt a legmagasabb, $68 \pm 8,4$ év. Ebben a csoportban maradt a legmagasabb az elhízottak aránya (81,8%). Itt is jelentősen emelkedett a rizikó-csökkentő terápiák aránya az első szűrés követően: 84,1% kapott LEAD-specifikus terápiát, 88,6% TAG terápiát, és 63,6% lipid-csökkentő gyógyszeres kezelést.

5. A szakorvosi vizsgálat alapján az összes kontrollált beteg 73,7%-ánál került megerősítésre a LEAD diagnózisa. 52,3% férfi volt, az átlag-életkor $67,3 \pm 8$ év volt. A betegek 63,1%-a jelzett claudicatio panaszokat. Azoknál a betegeknél, akik az első szűrés után a biztosan LEAD-pozitív csoportba kerültek a szakorvosi vizsgálat 82,8%-ban erősítette meg a LEAD diagnózist. Az eredetileg a BKI negatív, de tünetes csoport betegeinél 75%-ban került megerősítésre a LEAD megléte. A legalacsonyabb arányt a nem-komprimálható artériás csoport betegeinél kaptuk, esetükben 55%-ban került megerősítésre a LEAD diagnózisa.

6. A szakorvosi vizsgálat alapján a szűrőmetódus kiemelkedően jó szenzitivitással (0,92) és specificitással (0,8) rendelkezik, a pozitív (0,92) és negatív (0,8) prediktív értékek is kiemelkedően jók. Az egyik legfontosabb eredménye az első szűrésnek, hogy ennek hatására jelentősen megnőtt a rizikó-csökkentő terápiák felírása a veszélyeztetett betegcsoportokban. A szakorvosi vizsgálat által igazoltan LEAD-ben szenvedők 94,2%-a kapott LEAD-specifikus terápiát a második szűrés idejével egyidőben, 91,7% kapott TAG terápiát, 70,5% lipid-csökkentő terápiát.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1. Az I. klinikai vizsgálat hipotéziseinek teljesülése

1. A LEAD az alapellátás szintjén ritkán vagy későn felismert, ugyanakkor gyakori megbetegedés. A BKI mérés hatékony eszköz az érintett betegek kiszűrésére.

Az első hipotézisemben feltételeztem, hogy a LEAD az alapellátás szintjén ritkán vagy későn felismert, ugyanakkor gyakori megbetegedés és BKI mérés hatékony eszköz az érintett betegek kiszűrésére. Az általunk kiszűrt betegek elhanyagolhatóan kevés része kapott korábban PAD, illetve LEAD diagnózist, jelentős részük az általunk végzett vizsgálaton lett LEAD-re kiszűrve. A BKI alapján a szűrt populáció kiemelten magas, 23%-a került a biztosan LEAD-pozitív csoportba.

Az első hipotézis második részét szintén sikerült igazolnunk. A kézi Doppler-készülék minden praxisban rendelkezésre kell álljon. A BKI mérés segítségével a fény-zóna betegeinek diagnosztizálása nem ütközik nehézségekbe a családorvos számára. A BKI alapján pozitív betegek a forgalomban lévő ajánlások szerint automatikusan LEAD-pozitív betegnek számítanak, illetve a BKI alapján negatív és teljesen panaszmentes betegek esetében is hasonlóan egyértelmű a diagnózis megalkotása. Azonban fontos kiemelni, hogy a családorvosi praxisokban ajánlott minden páciens évente egyszeri rendszeres kontrollja és az adatok folyamatos rögzítése és után követése, különösen azon páciensek esetében, akik több major rizikófaktorral is rendelkeznek, vagy az atherosclerosis bármilyen más lokalizációjú manifesztációja fennáll esetükben. Az általunk használt komplex módszert évente megismételve nyomon követhető az esetleges negatív prognózis, illetve szükség esetén a veszélyeztetett kategóriába kerülő betegek időben kaphatnak megfelelő orvosi, illetve szakorvosi segítséget. Ez az eredmény igazolja az első hipotézist, és felhívja a figyelmet a LEAD családorvosi praxisokban való rendszeres szűrésének fontosságára.

2. A többirányú megközelítéssel (BKI, panaszok, anamnézis) kiszűrt LEAD-os betegek aránya valójában magasabb, mint a csak BKI segítségével kiszűrt betegek aránya.

A második hipotézisemben azt feltételeztem, hogy a többirányú megközelítéssel (BKI, panaszok, anamnézis) kiszűrt LEAD-es betegek aránya valójában magasabb, mint a csak BKI segítségével kiszűrt betegek aránya. Ezt a hipotézist támasztja alá, hogy a betegek közel

negyede került a köd-zónába, akiknél a szűrés alapján azt feltételeztük, hogy a LEAD-ben érintettek lehetnek. Ezen betegek kiszűrése a családorvosok számára komoly diagnosztikai nehézséget jelenthet. Az általunk használt módszer az ő esetükben is nagy valószínűséggel ki tudja szűrni a veszélyeztetett betegeket, viszont esetükben a családorvos korlátolt eszköztára, illetve más jellegű kompetenciája miatt nincs lehetőség a definitív diagnózis megalkotása. Ezen csoport betegeinél a szűrés legfontosabb feladata annak felismerése, hogy ezen páciensek a veszélyeztetett csoportba tartozhatnak, így itt a megfelelő szakorvosi vizsgálat feladata megalkotni a pontos diagnózist. A folyamatos utánkövetés esetükben elengedhetetlen. Ennek része a társuló krónikus betegségek, egyéb rizikófaktorok folyamatos monitorozása, illetve a fennálló vagy újonnan jelentkező dysbasias panaszok célzott kivizsgálása.

3. A szűrés a betegek jelentős részénél adhat definitív diagnózist.

A harmadik hipotézisem, miszerint a szűrés a betegek jelentős részénél adhat definitív diagnózist csak részben teljesült. A fény-zóna betegeinek esetében a hipotézis megállta a helyét, viszont a köd-zóna betegeinek esetében nem alkalmas a szűrés a definitív diagnózis megalkotására, így ez továbbra is a szakorvosok kompetencia körébe tartozik.

6.2. A II. klinikai vizsgálat hipotéziseinek teljesülése

1. Feltételezem, hogy az egy éves kontroll vizsgálat során a betegek csoportok közötti eloszlása az emelkedő gyógyszeres terápiák és a szakorvosi vizsgálat hatására változni fog.

Az első szűrés után a családorvosok jelentős számú beteget továbbítottak szakorvosi kivizsgálásra. Első hipotézisünket sikerült igazolni. Az általunk elvégzett utánkövetés vizsgálat során a betegek eloszlása a csoportok között több esetben változott, a legjelentősebb mozgást a BKI negatív, de tünetes csoportban mutatták, ám a másik két kontrollált csoportban is 20-30% közötti volt a mozgás. Azonban ez részben annak volt betudható, hogy a szakorvosi ellátás és a rizikó-csökkentő terápiák hatására az utánkövetés vizsgálat idejére több beteg panaszai jelentősen javultak, vagy teljesen meg is szűntek, ami jelentkezett az utánkövetés BKI értékeiben, illetve a funkcionális státuszban.

- 2. A szakorvosi kontroll a fény-zóna betegeinek esetében jelentős mértékben megerősíti az általunk felállított előzetes diagnózist, illetve a köd-zóna két csoportja esetében is igazolja az általunk kiszűrt betegek esetében a LEAD-fennállását.*

A szakorvosok bevonása kiemelten fontos része volt a metodológiánknak, mivel gold-standardként a végső diagnózist ők erősítették meg. Második hipotézisem szintén részben sikerült igazolni. A biztosan LEAD-pozitív csoport esetében a szakorvosok kiemelkedően magas százalékban erősítették meg a LEAD fennállását, illetve a köd-zóna két csoportja esetén is hasonlóan magas volt az arány. A BKI negatív, de tünetes csoport esetében is kiemelkedően magas százalékban került megerősítésre a LEAD diagnózisa, ez a vizsgálatunk egyik legfontosabb eredménye. A nem-komprimálható artériás betegek csoportjában került legalacsonyabb százalékban megerősítésre a LEAD. Emiatt ebben a csoportban volt a legmagasabb a hamis pozitív esetek száma. A második hipotézis a nem-komprimálható artériás csoportban így csak részben állta meg a helyét, ezzel felhívva arra a figyelmet, hogy ezen csoport betegei kiemelt diagnosztikai nehézséget jelenthetnek a családorvosok számára.

Ehhez kapcsolódott a harmadik hipotézis, miszerint:

- 3. A saját kontroll, illetve a szakorvosi kontroll-vizsgálat alapján az általunk tesztelt szűrés 90% feletti specificitással, szenzitivitással, negatív és pozitív prediktív értékekkel rendelkezik a legtöbb csoport esetében.*

A szűrőmetódus specificitása, szenzitivitása és prediktív értékei kiemelkedően magasnak bizonyultak a biztosan LEAD-pozitív csoport betegeinél. Vegyes értékeket kaptunk a köd-zóna két csoportjánál is. A BKI negatív, de tünetes csoport esetében is kiemelkedően magas volt a szűrés specificitása és szenzitivitása is 80-90% közötti volt. 7 beteg lett álnegatív, ami ebben az esetben azokat a pácienseket jelenti, akik az utánkövetés vizsgálat során negatívnak bizonyultak, viszont a szakorvosi vizsgálat után mégis a megerősített LEAD-pozitív csoportba kerültek. A magyarázat erre az lehet, hogy bizonyos betegek, akik az első szűrés során ebbe a csoportba kerültek már korábban is részesültek LEAD-specifikus gyógyszeres terápiában, így a panaszuk az utánkövetés alkalmára már több esetben teljesen megszűntek.

A nem-komprimálható artériás betegek csoportjában volt a legmagasabb a hamis pozitív esetek száma. A harmadik hipotézis így egyedül a nem-komprimálható artériás csoportban nem állta meg a helyét.

Ezen betegeknél ezért kiemelten fontos a szubjektív panaszok és a társuló betegségek folyamatos követése. Habár esetükben a kapott eredmények alapján a szűrés alkalmatlan a pontos diagnózis megalkotására, a családorvosok gyanúját felkeltheti, aminek köszönhetően a veszélyeztetett betegek időben kiszűrésre, és szakorvosi vizsgálatra kerülhetnek.

7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

1. Tóth-Vajna, Zsombor, Tóth-Vajna, Gergely, Gombos, Zsuzsanna Orsolya, Szilágyi, Brigitta, Járai, Zoltán, Berczeli, Márton, Sótonyi, Péter. Screening of peripheral arterial disease in primary health care. *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:355-63.
2. Tóth-Vajna, Zsombor, Tóth-Vajna, Gergely, Gombos, Zsuzsanna, Szilágyi, Brigitta, Járai, Zoltán, Sótonyi, Péter. Tapasztalataink az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség szűréséről az Észak-Magyarország régióban. *Orvosi Hetilap* 2020;161(33):1382. **IF: 0,540**
3. Dózsa Csaba, Szeberin Zoltán, Sótonyi Péter, Nemes Balázs, Tóth-Vajna Zsombor, Kövi Rita, Fadgyas-Freyler Petra, Korponai Gyula, Herczeg Adrienn. Az amputációk területi gyakorisága társadalmi és ellátórendszeri összefüggésben Magyarországon 2016–2017-ben. *Orvosi Hetilap*. 2020 May 1;161(18):747-755. **IF: 0,564**
4. Tóth-Vajna, Gergely, Tóth-Vajna, Zsombor, Balog, Piroska, Konkoly Thege, Barna. Depressive symptomatology and personality traits in patients with symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):304. **IF: 2,298**
5. Tóth-Vajna, Gergely, Tóth-Vajna, Zsombor, Konkoly Thege, Barna, Balog, Piroska. Depression among predictors of intermittent claudication: a cross-sectional study. *Physiology International*. 2021. 108: 4 pp. 440-449. (2021) **IF: 1,697**
6. Zsombor Tóth-Vajna, Gergely Tóth-Vajna, Annamária Vajna, Zoltán Járai, Péter Sótonyi. One-year follow-up of patients screened for lower extremity arterial disease. *Electronic Journal of General Medicine* Volume 19 Issue 6 Article No: em399 2022.