



Az alsóvégtagi perifériás érszűkület szekunder prevenciója

Vértés András

DPC Kórház, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Vértés András, e-mail: vertesandras@dpckorhaz.hu

A perifériás érszűkület (PAD) előfordulása nő a diagnosztika fejlődésével, és a cukorbetegség előfordulásának emelkedésével. A PAD az ateroszklerózis egyik megjelenési formája, amely esetében is ugyanúgy alkalmazni kell a szekunder prevenciót, mint a koronária és a cerebrovaszkuláris betegségek esetében. A közlemény ismerteti a szekunder prevencióban alkalmazandó életmód-változtatási javaslatokat, és a szükséges gyógyszeres kezelést is.

Kulcsszavak: perifériás érszűkület, kardiovaszkuláris prevenció

Secondary prevention of peripheral artery disease

The incidence of peripheral artery disease (PAD) increases with the development of diagnostic methods and the increased incidence of diabetes. PAD is a form of athero-sclerosis where seconder prevention has to be used as in the case of cardiovascular diseases. This review describes the recommendations in seconder prevention of life style changes and of the necessary medical therapy.

Keywords: Peripheral artery disease, cardiovascular prevention

A perifériás érbetegség jellegzetes tünete a járási fájdalom, a claudicatio intermittens. Ez típusosan terhelésre jelentkezik, kezdetben hosszabb vagy megterhelőbb gyaloglás esetén, például emelkedőn. A beteg szinte mindig pontosan megmondja, hány lépés után jelentkezik a fájdalom. A fájdalom nyugalomra, pihenésre, megállásra 10 percen belül megszűnik.

A 2010-es statisztikai adatok alapján (1) az egész világon 200 millió ember szenved perifériás érszűkületben. A nem és a közepesen fejlett országokban 28,7%-kal, míg a fejlett országokban 13,1%-kal emelkedett a betegség prevalenciája az utolsó 10 év során. Ennek hátterében egyrészt a betegség felismerésének a javulása, az élettartam növekedésével, másrészt a diabetes mellitus előfordulásának a terjedése állt. Megváltozott a perifériás érszűkülettel kapcsolatos szemlélet is. A betegséget már nem a perifériás erek kizárólagos megbetegedésének tekintjük, és azt kezeljük, hanem az atherothrombosis multilocularis – vagy helyesebben globális – szemlélete alapján az ateroszklerózis egyik megjelenési formájának. A betegség valójában az egész érrendszert érinti, bárhol is mutatkoznak a szervezetben először az elváltozás klinikai jelei. A szimptomatikus szervi eltérések mellett aszimptomatikus elváltozásokkal is szá-

molhatunk, és ezeket keresni és vizsgálni szükséges. Az atherothrombosis leggyakoribb klinikai manifesztációja az agyi ereken (iszkémiás stroke, tranzitórius iszkémiás attack), koronáriákon (angina pectoris, akut koronária szindróma, miokardiális infarktus) és az alsó végtagokon (claudicatio intermittens, gangréna) jelentkezik. Ezekből is következik, hogy a PAD kezelésének is alapvető tényezőjének kell lenni a szekunder prevenciónak. Az ESC 2017 PAD (2) ajánlása is elsősorban a szekunder prevencióra fókuszál. Sajnos a klinikai gyakorlat nem követi ezeket a javaslatokat. Gyakran találkozunk azzal, hogy az igazolt PAD-beteg TAG-kezelésen kívül egyéb terápiában nem részesül. Gyakran a sikeres PTA, vagy sebészi intervenció után a beteg nem kapja meg a szükséges prevenciót.

Kezelés

Az alsóvégtagi érszűkület kezelésének új irányvonalaként javasolt a (kardio)vaszkuláris teamek létrehozása, amelyben multidiszciplináris elvek alapján részt vesz az angiológus, intervenció radiológus, érsebész és kardiológus is (2–4).

A klasszikus, fő kockázati tényezők az életkor, családi anamnézis, nem (nem befolyásolhatóak), emelkedett lipidszint, dohányzás, szisztolés és diasztolés hipertónia és a cukorbetegség (befolyásolhatóak) (5). Ezek rendszeres ellenőrzése, és a rizikótényezők csökkentése szükséges.

A PAD-kezelés célja:

- a CV-események csökkentése, szekunder prevenció,
- az iszkémiás tünetek csökkentése,
- az életminőség javítása, járástávolság növelése,
- a progresszió, a ganggréna, a végtagelvezetés megelőzése.

Életmód-változtatás, a kockázati tényezők csökkentése az általános terápia elengedhetetlen része.

A konzervatív kezelés célja a tünetek javítása, a járástávolság növelése, és a betegek életminőségének javítása. A járástávolság (dysbasiás távolság – DT) emelésére szolgál a járásgyakorlatok és a gyógyszeres kezelés (2–4).

Rizikótényezők csökkentése, kezelése

Dohányzás

A dohányzás elsődleges és kiemelt kockázati tényező. Már a Framingham-vizsgálat (5) kimutatta, hogy a dohányzás a perifériás érbetegség kialakulásának valószínűségét jelentősen megemeli. Azóta több tanulmány is igazolta, hogy dohányosokban a perifériás érbetegség kockázata a nemdohányosokhoz képest 2-6-szoros, a claudicatio intermittens kockázata pedig 3-10-szoros. A perifériás érbetegek több, mint ¾-e aktívan dohányzik vagy korábban dohányzott.

Elhagyásával a szubjektív panaszok jelentősen javulnak, a folyamat progressziója megáll. A dohányzás a legnagyobb mértékben a perifériás erek ateroszklerózisával függ össze. A nikotin és a keletkező toxikus anyagok közvetlenül károsítják az érfalat. A passzív – amikor környezetünkben más dohányzik – és az aktív dohányzás is káros a szervezetre.

Hipertónia (2)

A hipertónia jelentősége bizonyított a CV-megbetegedések kialakulásában. Koronária-betegség létrejöttében a hipertónia szerepe nagyobb, mint PAD esetében, de ebben a betegségben is szignifikánsan gyakoribb a megjelenése. A magas vérnyomás csökkentése a célértékek alá I./A ajánlásként szerepel a magyar és az európai ajánlásokban is.

Az ACE-gátlók alkalmazása a vérnyomás kezelésében javasolt szimptomatikus és aszimptomatikus PAD esetén is, hiszen a vérnyomás csökkenésén túl a CV-események csökkentésében is szerepe van.

Az új hipertónia ajánlás alapján (6) a vérnyomás PAD-beteg esetén 140/90 Hgmm alá kell csökkenteni, de, ha lehet, akkor 130/80 Hgmm a célérték. A terápia részének kell lennie az ACE-gátlónak, vagy ARB-nek, amelyek esetében bizonyított PAD-ban a hatékonyság.

Dyslipidaemia

A dyslipidaemia az ateroszklerózis egyik legfontosabb rizikófaktora.

Az atherogen dyslipidaemia minden formája az alsóvégtagi perifériás érbetegség fokozott kockázatával jár. A jelenleg érvényes Magyar és Európai PAD ajánlásban az alábbi célértékek elérésére kell törekedni (2, 3):

- Magas kardiovaszkuláris (CV) rizikó esetén – így az összes PAD-beteg esetében javasolt statinkezelés, ha az LDL-koleszterin nem éri el a 2,6 mmol/l, illetve az összkoleszterin a 4,5 mmol/l értéket.
- Nagyon magas CV-rizikó esetén – vagyis, ha a PAD jelenléte mellé még egy rizikótényező társul az alábbiak közül: DM, metabolikus szindróma, akut koronária szindróma, illetve dohányzás – statinkezeléssel kell törekedni arra, hogy az LDL-C érték 1,8 mmol/l, illetve az összkoleszterin 3,5 mmol/l alá csökkenjen, illetve, ha ez nem elérhető, legalább 50%-kal csökkenjen az LDL-koleszterinérték. Az AHA/ACC/TASC ajánlás alapján minden igen nagy rizikójú PAD-betegnek statin adása javasolt, függetlenül az LDL-C-től.

Az életmód-változtatás és a statinkezelés, illetve a statindózis emelése mellett is a célérték elérése gyakran nem lehetséges. A statindózisok emelése esetében gyakoribbá válhat a statinmellékhatások előfordulása, illetve a magas alapérték miatt gyakran esély sincs a megfelelő LDL-koleszterinszint elérésére. Ilyenkor mindenképpen a kombinációs kezelés jön szóba.

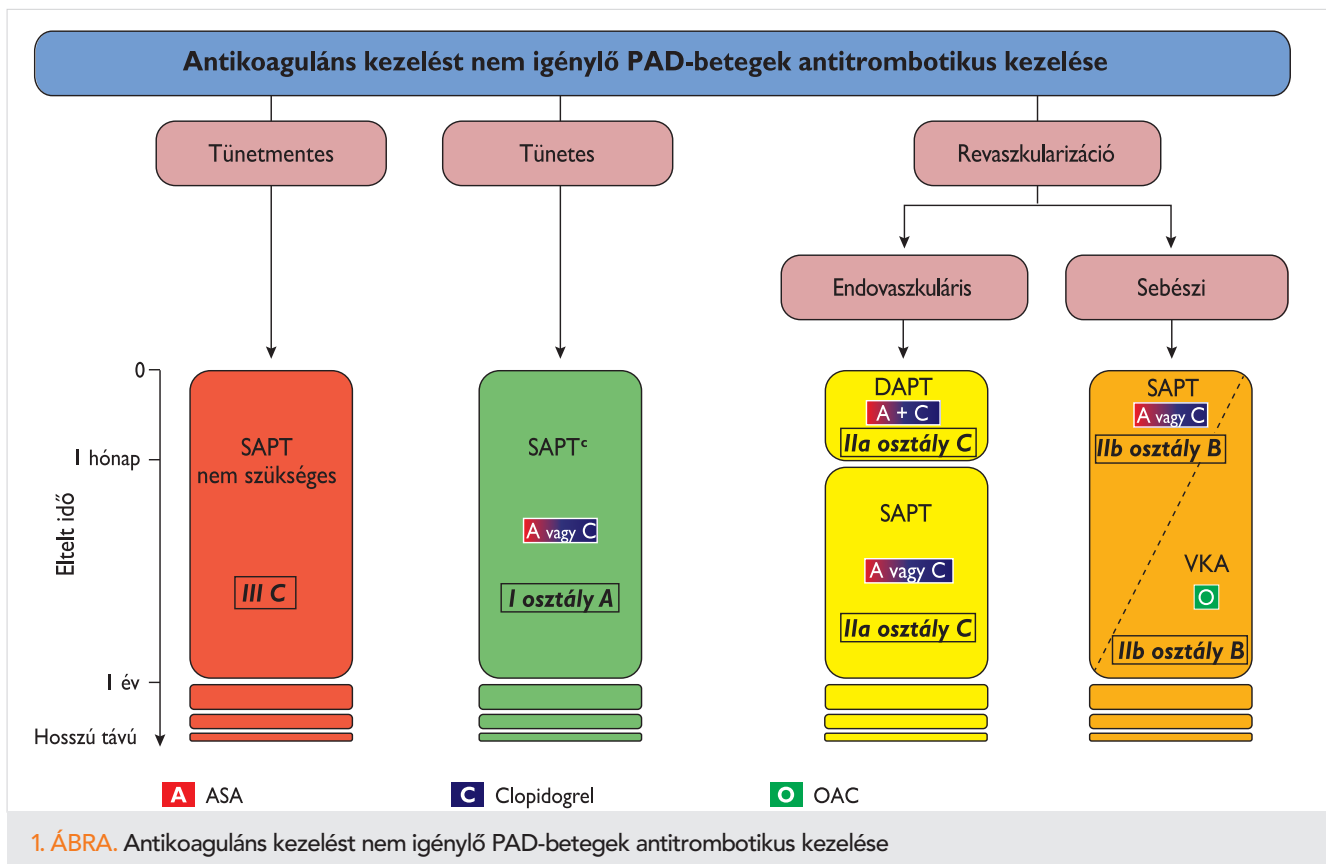
A 2018 januárjában megjelent amerikai ADA ajánlás (9) már azoknál a 40 év alatti, illetve 40 év feletti diabéteszes betegek esetében, akiknek ismert ateroszklerotikus megbetegedése – mint pl. claudicatio intermittens – a maximálisan tolerált statindózis mellett nem éri el a célértéket a terápia kiegészítendő javasolt koleszterinfelzívódás-gátló ezetimibkezeléssel való kiegészítés. Ez a terápia javasolt a statinintoleráns betegek esetében is. Az ajánlás alapján PCSK9-gátló terápia is választható, de ennek költsége jelenleg jóval magasabb, mint az ezetimibkezelésnek.

Az ezetimibkezelés előnyét a 6 évig tartó, akut koronária-szindrómán átesett betegek vizsgálatával igazolták – IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) (10).

A 2018 novemberében megjelent AHA/ACC koleszterin guideline (11) igazolt kardiovaszkuláris eseményen átesett betegek esetében, így PAD-ban is II/A ajánlási szinten javasolja, ha a beteg a magas intenzitású statinkezelést nem tolerálja, javasolt a közepes intenzitású statinkezelés ezetimibkezeléssel kiegészítve az 1,8 mmol/l célérték elérésére. Abban az esetben, ha az LDL-C-érték a magas intenzitású kezelés mellett nem éri el a 2,6 mmol/l értéket, akkor javasolt az ezetimibterápiával való kombinációs kezelés.

Diabetes mellitus (2–4)

A diabéteszes mellitusban (DM) szenvedők mintegy 75-80%-a kardiovaszkuláris betegségben hal meg. A



cukorbetegséget napjainkban jogosan tartjuk valójában kardiológiai betegségnek.

A diabetes mellitus a dohányzás mellett a legfontosabb rizikófaktor a PAD kialakulásában. A DM súlyossága, fennállásának ideje a gangréna és ulceráció kialakulásában meghatározó tényező. A PAD típusos megjelenési lokalizációja az arteria poplitea betegsége.

A claudicatio intermittens előfordulása megduplázódik a diabéteszes betegek esetében. Adatok szerint a PAD-rizikó 26%-kal, a halál rizikója 28%-kal emelkedik a HbA_{1c} minden 1%-os emelkedése során DM esetén a PAD-os betegeknél emelkedik az infekció és a neuropathia kialakulásának az esélye, és magasabb az amputáció gyakorisága, mint a nem diabéteszes betegek esetében (7).

A diabétesz esetén a PAD sokáig tünetmentes lehet, ezért fontos a gyakori fizikális vizsgálat elvégzése, amely a perifériás erek tapintását, illetve hallgatózását is jelenti. 50 év alatt is javasolt a Doppler-index szűrővizsgálatként történő vizsgálata, ha a beteg cukorbetegségben szenved. Ezt javasolt 5 évente megismételni, illetve, ha a betegnek tünetei jelentkeznek, akkor azonnal (2).

Trombocitaaggregáció-gátló (TAG) kezelés PAD-ban

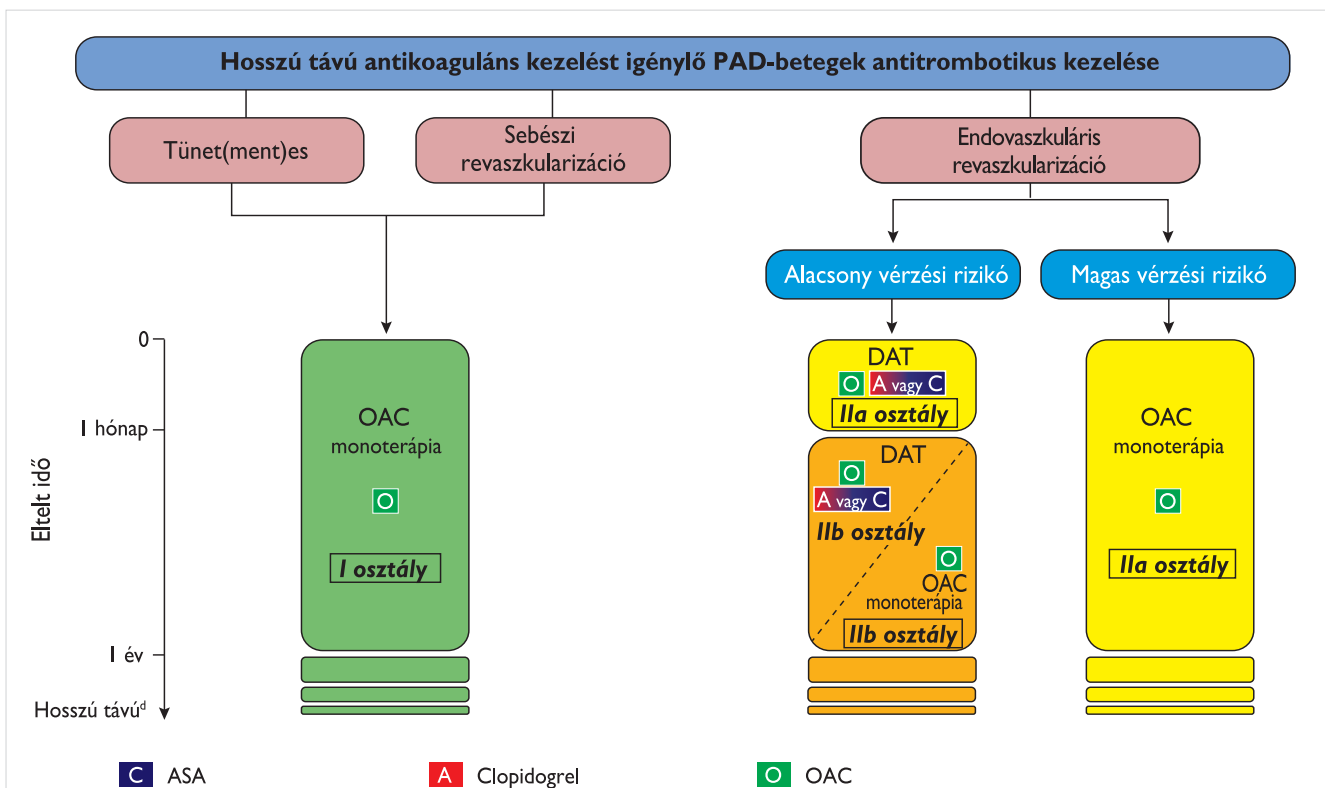
A PAD kezelésében kiemelt fontosságú a TAG-kezelés, amely nem csökkenti a beteg klaudikációs panaszait, de szignifikánsan csökkenti a CV-események előfordu-

lását és a betegség progresszióját. A TAG-kezelés I. erősségű ajánlás a PAD kezelésében.

Jelenleg az aszpirin (ASA) és a clopidogrel kezelésre vannak evidenciák.

2017-ben jelent meg az Európai Kardiológus Társaság (ESC) ajánlása a perifériás verőérbetegségek kezelésével kapcsolatban, amely a szekunder prevencióval foglalkozik részletesen (2). Az ajánlás, amely az új, nagy betegszámú, randomizált vizsgálatok alapján készült, jelentősen megváltoztatta a TAG-kezelési koncepciókat (1. ábra).

1. Hosszú távú SAPT-kezelés (egyszeres tromboticitaaggregáció-gátló kezelés – javasolt minden tünetes PAD-beteg esetében – I/A ajánlás).
2. Hosszú távú SAPT-kezelés javasolt minden revaszkularizáción átesett betegnél (I/C).
3. SAPT-kezelés javasolt infrainguinalis bypassműtét után (I/A).
4. TAG-kezelést igénylő betegeknél clopidogrel előnyben részesíthető az ASA-val szemben (II/b-B).
5. Infrainguinalis stentimplantáció esetében legalább 1 hónapig javasolt DAPT-kezelés (kettős tromboticitaaggregáció-gátló kezelés) aszpirin és clopidogrel alkalmazásával.
6. Tünetmentes LEAD esetben – amennyiben más indikáció (pl. egyéb ateroszklerotikus megbetegedés) nem áll fenn – antitrombotikus kezelés nem feltétlenül szükséges, mivel klinikai haszna nem bizonyított (III/A).
7. Természetesen abban az esetben, ha a magas CV-rizikó, DM, illetve egyéb okból javasolt, akkor adandó.



2. ÁBRA. Hosszú távú antikoaguláns kezelést igénylő PAD-betegek antitrombotikus kezelése

Tartós orális antikoaguláns (OAC) kezelés PAD-ban

Egyre gyakrabban találkozunk olyan PAD-betegekkel, akiknél orális véralvadásgátló szükséges. Mielőtt PAD miatt TAG-gal egészítenénk ki az antikoaguláns terápiát, minden esetben az első lépés annak újraértékelése, hogy az antikoagulálás folytatása valóban indikált-e? Ilyen esetek leggyakrabban a pitvarfibrilláció, emellett a mechanikus műbillentyű és az ismételt vénás tromboembólia (VTE). A pitvarfibrillációnál a döntésben a CHA₂DS₂-VASC score alkalmazandó. Figyelemre méltó, hogy a APD fennállása 1 pontot jelent a score-ban, ami adott esetben egy másik ponthoz hozzáadódva antikoaguláns kezelést indikálhat. Másik fontos teendő a vérzéses kockázat felmérése és ennek viszonyítása a stroke, illetve a stent/graft elzáródásából adódó végtagot veszélyeztető iszkémia kialakulásának kockázatához. Tartós orális antikoaguláns (OAC) kezelésben részesülő beteg esetében az antitrombotikus terápia algoritmusát a 2. ábra foglalja össze.

A COMPASS-vizsgálat (8) eredményei alapján az ajánlások módosítása várható.

Az ESC 2017 (2) irányelve alapján összefoglalva az 1. táblázatban láthatóak az általános kardiovaszkuláris rizikó csökkentését célzó javaslatok.

A PAD tüneti kezelése

Kontrollált járásgyakorlat (2–4)

A kontrollált járásgyakorlat az alsóvégtagi kollaterális keringés, az endothelfunkció javításával, az iszkémiás perfúzió növelésével a járástávolságot és a beteg életminőségét is javítja. A napi fizikai aktivitás a szekunder prevenció része. A cilosztazol (3, 4) az egyetlen I/A ajánlással bíró kezelés, amely a tünetek csökkentése mellett TAG-gátlással is rendelkezik, így a szekunder prevenció része.

Angiológiai rehabilitációs központokra egyértelműen szükség lenne, de jelenleg szervezett keretek között ilyen nem működik ma Magyarországon sem bennfekvéssel, sem járóbeteg-ellátás keretében. A rendszeres testmozgás előnyös szekunder prevenció és tüneti hatásait jól ismerjük. A nem kontrollált tréninghez képest a vizsgálatok a protokoll szerint rendszeresen végzett, kontrollált testmozgást (járásgyakorlatot) egyértelműen jobbnak tartják. A telemedicinával ellenőrzött otthoni rehabilitációban számos lehetőség rejlik, amelyek kidolgozása a következő évek feladata. Javasolt, hogy a kardiológusok minden koronáriabeteg esetében gondoljanak arra, hogy a betegnek perifériás érszűkülete is lehet. Az angiológusoknak pedig gondolni kell arra, hogy a betegnek nagy a valószínűsége arra, hogy koronáriabetegsége is van. Ami közös, hogy minden esetben a szekunder prevenciót alkalmazni kell, amely az életmódkezelést, a gyógyszeres kezelést, és a betegek felvilágosítását, edukációját is tartalmaznia kell.

Irodalom

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
2. ESC Prevencio 2017. 2016 European Guidelines on cardiovascular

1. TÁBLÁZAT. Az általános kardiovaszkuláris rizikó csökkentését célzó javaslatok

	Ajánlás erőssége
Az összes PAD-betegnek javasolt a dohányzás elhagyása	I/B
Minden PAD-betegnek javasolt statinterápia	I/A
Az összes PAD-betegnek az LDL-koleszterinszintet 2,5 mmol/l alá kell csökkenteni, az optimális célérték az 1,8 mmol/l, illetve, ha ez nem elérhető, akkor 50% LDL-szint csökkentés	I/C
PAD-ban szenvedő betegeknek szigorú vércukor-ellenőrzés javasolt	I/C
PAD-ban szenvedő betegek esetében a vérnyomás csökkentése 140/90 Hgmm alá	I/A
ACE-gátlók vagy ARB-k megfontolandóak elsővonalbeli kezelésként a PAD-ban szenvedő hipertóniás betegeknél	II/A B
Tünetekkel járó PAD esetében javasolt TAG-kezelés	I/C
Minden PAD-betegnek életmód-változtatás szükséges, egészséges étrend és testmozgás javasolt	I/C

disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* Pages 2016 1 August; 37(29): 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

3. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a perifériás verőér-megbetegedések ellátásáról hatályos: 2017.02.20 – 2017. EuK. 3. szám közlemény

4. AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2017 Mar 21; 69(11): 1465–1508. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.008. VAGY 10.1161/CIR.0000000000000470

5. Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, et al. Intermittent claudication: incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970; 41: 875–883. doi: 10.1161/01.CIR.41.5.875

6. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension Bryan Williams, Giuseppe Mancina, et al. *European Heart Journal* Volume 2018; 39(33): 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

7. Selvin E, Erlinger T, et al. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 10; 110(6): 738–43. doi: 10.1161/01.CIR.0000137913.26087.F0

8. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018 20; 391(10117): 219–229. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32409-1

9. Position Statements- Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 American Diabetes Association Diabetes Care 2018 Jan; 41(Supplement 1): S86-S104 doi: https://doi.org/10.2337/dc18-S009

10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397 doi: 10.1056/NEJMoa1410489. Epub 2015 Jun 3.

11. Grundy SM et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 3. pii: S0735-1097(18)39033-8. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002