

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Térepidemiológiai módszerekkel feltárt  
egyenlőtlenségek a magyar lakosság  
kardiovaszkuláris betegségek okozta  
halálkozásában és a megelőzést célzó  
gyógyszerellátottságában**

Juhász Attila

Témavezető: Prof. Dr. Ádány Róza



DEBRECENI EGYETEM  
Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021

**Térepidemiológiai módszerekkel feltárt egyenlőtlenségek a magyar lakosság kardiovaszkuláris betegségek okozta halálozásában és a megelőzést célzó gyógyszerellátottságában**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
az EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK tudományágban

Írta: **Juhász Attila** biológus

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája  
(Megelőző Orvostan és Népegészségtan programja) keretében

Témavezető: **Prof. Dr. Ádány Róza**, az MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Nagymajtényi László, az MTA doktora

Prof. Dr. Vokó Zoltán, az MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Nagy V. Endre, az MTA doktora

tagok: Dr. Paulik Edit, PhD

Dr. Péntes János, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2021. november 16. 11:30 (online formátum)

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben részt kíván venni, úgy jelezze a [juhasz.attila@kmr.antsz.hu](mailto:juhasz.attila@kmr.antsz.hu) e-mail címre küldött üzenetben a vitát megelőző munkanap (2021. november 15.) 14 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

## 1. BEVEZETÉS

### 1.1. *A társadalmi-gazdasági helyzet*

A társadalmi-gazdasági helyzet (TGH) jelzi az egyén vagy csoport adott társadalomban elfoglalt helyét. A TGH jellemzésére alkalmas megközelítés a depriváció mérése. A depriváció, a kirekesztettség, a modern szegénység formája, jellegzetes többdimenziós fogalom. A többdimenziós szegénységkutatások már a '60-as évektől kezdődően próbálták meghatározni a depriváció mérésére, mértékének meghatározására alkalmas módszertant, és komoly eredményeket mutattak fel. E kutatások jelentőségét tovább emelte, hogy az Európai Unió, az Egyesült Nemzetek Szervezete és ennek Gyermek Alapja (az UNICEF) a '70-es évektől egyre nagyobb figyelmet szentelt a társadalmi kirekesztettségnek, melynek jellemzésére a depriváció mérésére törekedett.

Mára számos nemzetközi és hazai epidemiológiai, egészségpszichológiai vizsgálat eredménye bizonyította, hogy a nagy jövedelmi, társadalmi-gazdasági egyenlőtlenségek befolyásolják az életésélyeket, a megbetegedések és a halálozás kockázatát, a születéskor várható átlagos élettartamot. A társadalmi-gazdasági hátrány számos betegség kockázati tényezője és a halálozás egyenlőtlenségeivel szoros kapcsolatot mutat, s napjainkban ezen egyenlőtlenségek csökkentésére irányuló törekvések - az Európai Unió (EU), az Egyesült Nemzetek Szövetsége, az Egészségügyi Világszervezet dokumentumaiban, ajánlásaiban, iránymutatásaiban – kifejezetten hangsúlyossá váltak.

A '80-as évek derekán kiemelésre került – mint a leginkább meghatározó TGH tényező - az iskolázottság szerepe a halálozásban. Angliában a legalacsonyabb iskolázottságú rétegbe tartozó férfiak körében – még ha nem dohányoztak és nem is fogyasztottak több alkoholt a más rétegbe tartozóknál - másfélszeres volt az akut miokardiális infarktus halálozási kockázata magasabb végzettségű, magasabb foglalkoztatási fokozatba tartozó férfiakhoz viszonyítva.

A depriváció és az egészségi állapot közötti kapcsolatot Magyarországon szintén a '80-as évek közepén végzett rétegvizsgálatok tárták fel, majd további vizsgálatok elemezték a magyar lakosság társadalmi-gazdasági és kulturális helyzetének egyenlőtlenségeit is. E vizsgálatok rámutattak arra is, hogy a keringési rendszer betegségeinek prevalenciája több mint 3,6-szor nagyobb volt a deprivált, mint a nem deprivált népesség körében. A leghátrányosabb társadalmi-gazdasági helyzettel rendelkező területeket korábban Magyarország ipari területein azonosították, melyek ma már túlnyomórészt vidéki, kis falvas területek, és gyakran az átlagosnál magasabb a roma népesség reprezentációja.

Számos vizsgálat - különböző térségi szinteken - döntően egyes társadalmi-gazdasági tényező és a halálozás, megbetegedések közötti kapcsolat feltárására, illetve külön a térségek gazdasági fejlettségének meghatározására irányult. E vizsgálatok megállapították, hogy a hátrányos helyzet,

a depriváltság magasabb halálozási kockázattal jár, s kiemelték, hogy hazánkban ez a korai - és ezen belül a szív- és érrendszeri - halálozás elsődleges oka.

Rendkívül fontos a szegénység és a depriváció között különbséget tenni, bár gyakran használatosak szinonimaként. Általában elfogadható, hogy ha az emberek nem rendelkeznek az igényeik kielégítéséhez szükséges pénzügyi forrásokkal, akkor szegénységben élnek, addig a más jellegű források hiánya, az azoktól való megfosztottság esetén az emberek depriválnak tekinthetők. A depriváció az emberek kielégítetlen szükségleteire, míg a szegénység az e szükségletek kielégítéséhez szükséges források hiányára utal. Ezért is fontos, hogy a depriváció mérése ne pusztán az anyagi források felmérésére szorítkozzon, de az életkörülmények széles skáláját jellemezze.

Az EU politikájának egyik alapelve a tagállamai közötti egyenlőtlenségek csökkentése, valamint az egészséges környezet biztosítása közösségi, tagállami és regionális szinten is. A szegénység csökkentése, a polgárok hatékony egészségügyi ellátásának biztosítása és az életminőség javítása mind olyan hosszú távú fejlesztési célok, amelyek célja a társadalmi, gazdasági és regionális kohézió biztosítása az EU-ban. Számos kelet-európai országban ezen alapelv ellenére az Unióhoz való csatlakozást követően nőttek a regionális problémák, köztük az egészségi állapot egyenlőtlenségek.

A Marmot-jelentés, valamint az OECD és az Európai Bizottság legutóbbi közös kiadványa az egészségügyről és az egészségügyi szolgáltatásokhoz való hozzáférésről azt mutatja, hogy jelentős egészségügyi egyenlőtlenségek állnak fenn az uniós tagállamok között, sőt a tagállamokon belül is. Az Európai Unióhoz 2004-ben és azt követően csatlakozott tagállamok (EU13-országok) lakosságának egészségi állapota kevésbé kedvező, mint azon tagországok lakosságáé, amelyek már 2004 előtt is az EU tagjai voltak (EU15 országok).

Meg kell említeni, hogy Magyarországon a krónikus betegségek megelőzését tekintve súlyos problémát jelent az egészségmagatartás kockázati tényezőinek (dohányzás, kontrollálatlan alkoholfogyasztás, fizikai inaktivitás, egészségtelen táplálkozás stb.) magas prevalenciája. Ezen kívül azt is fontos megjegyezni, hogy főleg a depriváltabb területeken élő roma lakosság esetében, a dohányzás és az egészségtelen táplálkozás 1,5–3-szor gyakoribb, mint az általános magyar lakosság körében. Megfigyelhető az egészséges életmóddal összefüggő életmódtényezők alacsonyabb gyakorisága a kevésbé iskolázott, alacsonyabb jövedelmű és a deprivált kis településeken élő idős emberek körében is. A magyar kormány számos szak- és társadalompolitikai intézkedést vezetett be (dohányzáscellenes jogszabályok, az "egészségtelen" élelmiszerekre, mint az édesített, sós és zsíros termékekre vonatkozó új adók) az egészségmagatartás kedvező változásainak elősegítése érdekében, de e tekintetben, a roma

népesség szempontjából, minden valószínűség szerint, a közfoglalkoztatási kiadások 2010-2015 közötti megnégyszereződése volt a legmeghatározóbb intézkedés.

## *1.2. Az antihipertenzív preventív medikáció és a TGH kapcsolata*

A legfrissebb rendelkezésre álló nemzetközi adatok szerint a kardiovaszkuláris betegségek (CVD-k) által okozott idő előtti felnőtt (25-64 éves) halálozás átlagos relatív kockázata 2,96-szoros az EU13 országaiban az EU15 országokéhoz viszonyítva, és különösen magas Bulgáriában (5,25), Lettorszában (4,30), Litvániában (3,98), Romániában (3,54) és Magyarországon (3,33). Bár ezek az adatok egyértelműen azt mutatják, hogy a CVD-ekkel szembeni megelőző beavatkozások hatékonysága ezekben az országokban nem megfelelő, hiányoznak a megelőzési intézkedéseket megalapozó tanulmányok. Általánosan elfogadott, hogy az életmódot befolyásoló intervenciók mellett jelentős előnyök származhatnak a preventív medikáció alkalmazásából. A CVD-k elsődleges megelőzésében széles körben használják az aszpirint, valamint a lipidcsökkentő gyógyszereket.

Mivel a magasvérnyomás a CVD-k egyik legjelentősebb kockázati tényezője a vérnyomáscsökkentő kezelés különösen fontos. Nemrégiben Vrijens és munkatársai egy, a magas vérnyomással kezelték körében végzett felmérés adatai alapján a gyógyszer-adherencia jelenlegi helyzetéről folytatott európai szakértői csoport megbeszéléseinek eredményein alapuló cikkükben arra a következtetésre jutottak, hogy „a kielégítő adherencia elérése sokkal nagyobb hatással lehet, mint bármely más a vérnyomáscsökkentő kezelések javítására tett intézkedés, és az egészségügyi rendszereknek tovább kell fejlődniük, hogy megfeleljenek ennek a kihívásnak”. Különböző társadalmi csoportokban a magas vérnyomás előfordulását szinte mindenre kiterjedően tanulmányozták, és a TGH és a magas vérnyomás közötti kapcsolatról több esetben egymásnak ellentmondó eredményekről számoltak be. A PubMed, ProQuest és Cochrane adatbázisokra építve a magas vérnyomás előfordulása és a TGH közötti összefüggéssel kapcsolatos megfigyeléses vizsgálatok eredményeinek szisztematikus feldolgozásával végzett metaanalízis alapján a szerzők arról számoltak be, hogy a jövedelem, a foglalkoztatás és a képzettség alapján legalacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzetű népesség körében összességében emelkedett a magas vérnyomás kockázata.

A TGH és a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek használata közötti kapcsolatot vizsgáló tanulmányok eredményei csak szigorú megszorításokkal értelmezhetők. A TGH és az antihipertenzív gyógyszerek alkalmazási előírásainak be nem tartásának kapcsolatáról szóló tanulmányok szisztematikus áttekintése és azok metaanalízise azt mutatta, hogy a 32 vizsgálat közül csak hét vizsgált egynél több komponenst, míg egyik sem végzett többdimenziós értékelést. Az összesített korrigált kockázatbecslés eredménye szerint a gyógyszereszedési utasítások be nem tartása a TGH-tel ugyan mutat összefüggést (0,89; 0,87–0,92 95% -os megbízhatóság;  $P < 0,001$ ),

de ugyanakkor megállapították, hogy a metaanalízisbe vont egyes vizsgálatok nem találtak szoros összefüggést az alacsony (kedvezőtlen) TGH és az antihipertenzív gyógyszerek szedésének be nem tartása között. Megjegyzik, hogy a TGH értékelésében gyakori bizonytalanságok gyakorlatilag az összes tanulmányban azonosíthatók, és hangsúlyozzák, hogy a jövőben olyan vizsgálatokra van szükség, melyek a TGH széleskörű méréssel, becsléssel történő meghatározásakor annak megállapításához vezetnek, hogy tényleges összefüggés azonosítható-e a TGH és a gyógyszerhasználat között.

### *1.3. Az antitrombotikus preventív medikáció és a TGH kapcsolata*

A CVD-k a betegségek széles körét foglalják magukba, beleértve a tromboembolikus betegségeket is. Több kutatás eredménye alapján úgy tűnik, hogy a tromboembolikus betegségek esetében a TGH és a morbiditás/mortalitás között fordított kapcsolat azonosítható. Egy Hollandiában végzett országos lefedettséget biztosító tanulmány megállapította, hogy a kedvezőbb TGH-ű területeken alacsonyabb volt a vénás tromboembólia előfordulási gyakorisága. Egy másik svédországi országos tanulmány szerint a magas iskolai végzettség és bizonyos, magas iskolai végzettséget igénylő foglalkozások fordított összefüggést mutattak a vénás tromboembólia előfordulásával. A thromboemboliás betegségek másodlagos megelőzésére - az elsődleges megelőzésben is használt aszpirin, lipidcsökkentő és vérnyomáscsökkentő gyógyszerek mellett - erősen ajánlott a vérlemezke-gátlók és antikoagulánsok alkalmazása, melyek hatásukat a vérlemezke-aggregáció és az alvadási kaszkád útvonalainak blokkolásával fejtik ki. Klinikai vizsgálatok igazolták a vérlemezke-gátló gyógyszerek biztonságosságát és hatékonyságát a nem kardioemboliás stroke megelőzésében, míg az antikoagulánsok elfogadottak a különböző szívbetegségekhez (köztük kiemelten a pitvarfibrillációhoz) kapcsolódó kardioemboliás stroke és trombotikus szövődmények megelőzésében. Ezeknek a megelőző gyógyszereknek a tartós, hosszú távú használata elterjedt, és irányelvek határozzák meg, hogy mely megelőzést célzó gyógyszerek milyen kockázati szinteken ajánlottak.

A Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) tanulmány szerint, a jövedelem (alacsony, alsó-középső, felső-középső és magas) szerinti ország csoportokon belül a gyógyszerek - köztük a vérlemezke-gátló gyógyszerek - átlagos felhasználása a CVD-k másodlagos megelőzésében alacsony, különösen az alacsony jövedelmű országokban. Később a PURE tanulmányban elért eredmények alapján végzett vizsgálat az országok között markáns különbségeket tárt fel. Bár az országos szintű másodlagos megelőzésre vonatkozó adatok és azok elérhetősége elengedhetetlen a nemzeti egészségügyi rendszer egészségpolitikai célkitűzéseinek meghatározásához és azon intervenciók tervezéséhez, amelyek csökkenthetik a korai CVD mortalitást és morbiditást, mégis csupán néhány tanulmány vizsgálta az vérlemezke-gátló gyógyszerek és az antikoagulánsok (a

továbbiakban: antitrombotikus szerek) megelőző célokra történő alkalmazása és társadalmi-gazdasági helyzet közötti kapcsolatot.

Egy kínai vizsgálat több mint 70%-kal alacsonyabb vérlemezke-gátló hatóanyag-használatot mutatott ki az alacsonyabb TGH-ű betegek körében, míg egy másik svédországi tanulmány kimutatta, hogy a warfarin (K-vitamin antagonistá orális antikoaguláns szer) felírásának esélyei szembetűnően gyakoribbak voltak a magas TGH-ű negyedekben élő férfiak és nők körében, mint az alacsony TGH-ű negyedekben élő társaik között – férfiak: esélyhányados ratio (EH) = 1,44 (95%-os megbízhatósági intervallum (CI) 1,27–1,63); nőknél: EH = 1,19 (95% CI 1,05–1,36). Az alacsony TGH-ű területen élő személyek gyakrabban nem kapnak megfelelő kezelést, és az ajánlottnál kevesebb warfarin használat mutatható ki a pitvarfibrilláció és valószínűleg más szív- és érrendszeri megbetegedés miatt erre rászoruló körében. Ezzel ellentétben, a közelmúltban, Walesben (Egyesült Királyság) végzett vizsgálat, amely 20 évnél idősebb személyek elektronikus kohorszán alapuló, hat éves vizsgálati időtartam (2004–2010) alatt követte az alap- és szakellátás összekapcsolt adatait, nem mutattak ki jelentős egyenlőtlenséget a Welsh Index of Multiple Deprivation (a társadalmi-gazdasági egyenlőtlenség területi alapú mércéje) kvintilisei szerint a szívkoszorúér-betegség elsődleges és másodlagos megelőzésére ajánlott gyógyszerek szedésének betartásában.

## 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2.1. Népegészségügyi elemzésekben alkalmazható térepidemiológiai módszerek

A térepidemiológia az egyre kifinomultabb statisztikai módszerek és térelemzési technikák segítségével lehetőséget teremt az geokódolt, egészségi állapotot jelző, vagy azzal összefüggésbe hozható jelenségek, kockázati tényezők területi eloszlásának, illetve azok összefüggéseinek értékelésére, elemzésére.

Az adatgyűjtési korlátok, vagy személyes adatok védelme miatt a legtöbb térepidemiológiai vizsgálat területi szinten összesített adatokat használ.

#### 2.1.1. Mutatók

A standardizálás lehetővé teszi olyan ismert befolyásoló tényezők hatásának figyelembevételét, mint az életkor, a nem vagy a társadalmi-gazdasági státusz.

A direkt standardizált mutató megmutatja, mennyi lenne a vizsgált terület lakosságának halálózása/megbetegedése, ha annak koreloszlása megfelelné a standard populáció koreloszlásának. A direkt standardizált arányszám indexmutató, értéke fiktív. Megváltoztatva az alkalmazott standard népesség korösszetételét a kor szerinti standardizált arányszámok értéke is

változik. Az index azonos standard populáció esetén közvetlen összehasonlítást tesz lehetővé, melynek mértéke függ a választott standard populációtól, de jelentős számú esetet igényel, és pontosan fel kell mérni a megfigyelt vizsgálati populáció kor-specifikus eloszlásának arányait. Ritka betegségek vagy kis földrajzi terület (kis populáció) vizsgálata esetén az esetek száma általában olyan kevés, hogy a megfigyelt kor-specifikus arányszám - és végeredményben maga a mutató is - statisztikailag instabil lehet, ezért a térepidemiológiában elsősorban indirekt standardizált mutatókat alkalmaznak.

A betegségek kockázatok feltérképezésére a leggyakrabban alkalmazott index az indirekt standardizált morbiditási/halálzási/prevalencia hányados (SH). Az indirekt standardizálás összehasonlítja a vizsgálati populációban megfigyelt esetek számát a vizsgálati populáció réteglétszámaival súlyozott standard populáció életkor-specifikus arányszámai alapján meghatározott várható esetek számával. A várható esetszám megmutatja, hogy mennyi lenne a vizsgált populációban az esetszám, ha a rétegspecifikus arányszámok megegyeznének a standardként választott populáció arányszámaival. A hányados megmutatja, hogy a vizsgált lakosságnak, adott időszakra és betegségsoporra vonatkozó halálzási/morbiditása mennyivel tér el a standard populáció morbiditási/halálzási/prevalencia szintjétől.

Amennyiben a vizsgált népességsoportban az

$SH = 1,00$  akkor a standard szinttől nem különbözik,

$SH < 1,00$  akkor a standard szintnél alacsonyabb,

$SH > 1,00$  akkor a standard szintnél magasabb a vizsgált jelenség előfordulási gyakorisága.

Különböző vizsgált területek népességének indirekt standardizált hányadosai a standardként választott népesség halálzási/morbiditási/prevalencia szintjével vethető össze, az attól való eltérést pontosan mutatja. Azonban a különböző vizsgált területek népességének indirekt standardizált hányadosai egymással feltétel nélkül nem vethetők össze, amennyiben a vizsgált területek népességének korösszetétele jelentősen eltérő, mivel a módszer az egyes hányadosok meghatározása során különböző súlyozást alkalmaz (a súlyok a vizsgált területek népességének koreloszlásától függenek).

A megbízhatósági tartományokat, mint a pontbecslés bizonytalanságát a számolt mutatóval együtt kell megjeleníteni. A megbízhatósági intervallumok számítása vagy a kockázati mutató hozzávetőleges normális eloszlásának feltételezésén vagy egy megfelelő matematikai transzformáción (pl. logaritmikus) alapul. Míg nagy esetszámok esetén a közelítő normalitás feltételezése helytálló, addig kis esetszámok esetén ez a feltétel nem teljesül; így alacsony esetszámok esetén inkább a Poisson-eloszláson alapuló statisztikai megközelítést alkalmazzák.

### 2.1.2. Területi mintázat vizsgálata

Az egészségi állapot mutatóinak térbeli eloszlás vizsgálata teszi lehetővé népegészségügyi elemzésekben a magas kockázatú területek azonosítását, mégpedig a területi eloszlás mintázatának vizsgálatával, azaz nem-fókuszált, vagy fókuszált klaszterelemzéssel, vagy betegségterképezéssel. Az epidemiológia megközelítésben a csoportosulás (továbbiakban klaszter) az esetek térbeli halmozódása a kockázatnak kitett népesség körében, annak méretéhez viszonyítva. Térbeli klaszter akkor jelenik meg, ha van maradék térbeli kockázati eltérés, azon túlmenően, amit a háttér-populáció megmagyaráz. Ez a megmaradó eltérés, az esetek egy vagy több területen való valódi halmozódásának, vagy a megfigyelések közötti összefüggésnek tudható be. A klasztert számos tényező okozhatja, mint például az életmódbeli, környezeti kockázat, fertőző ágens vagy a genetikai változékonyság.

Waldo Tobler első földrajzi törvénye szerint "minden összefügg minden mással, de a közeli dolgok kapcsolata erősebb, mint a távoli dolgoké". Ezen a törvényen alapul a területi autokorreláció fogalma is, amely azt fejezi ki, hogy az egymáshoz közelebb eső területek mutatói, jellemzői összefüggésben vannak egymással (akár pozitívan, azaz hasonlóak, akár negatívan, azaz, ellentétesek). Az autokorrelációs statisztikai elemzések ezen térbeli összefüggéseket, és azok mértékét méri és jellemzik, segítve objektív módon meghatározni a területi eloszlás mintázatát. Egyik gyakran használt mutató a Moran-féle I, melynek értéke  $-1 \leq I \leq 1$  közötti értéket vehet fel.

Amennyiben a mutató

$I > -1/N-1 (\approx 0)$ , akkor pozitív,

$I = -1/N-1 (\approx 0)$ , akkor nincs,

$I < -1/N-1 (\approx 0)$ , akkor negatív az autokorreláció.

Ahol  $N$  a területi egységek számát jelöli.

Pozitív autokorreláció esetén a területi eloszlást halmozódás, „klaszteresedés” jellemzi. Az autokorreláció hiánya esetén a vizsgált jelenség területi eloszlása véletlenszerűnek mondható, míg negatív korreláció esetén a területi elrendeződést a szórttság, diszperzió jellemzi.

A klaszter azonosítási technikák hipotézis-tesztelési módszereken alapulnak, amelyek során a vizsgálati területet szkenelve, számos kör alakú (vagy elliptikus) ablakot helyeznek el, hogy azonosítsák a szomszédos területek legmagasabb vagy legalacsonyabb kockázatú csoportját. A teszt statisztikai meghatározása Monte-Carlo szimuláció segítségével történik.

### 2.1.3. Térképezés

Összesített területi adatok használata esetén nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy az elfedi a vizsgált területen belüli heterogenitást, változékonyságot. Minél nagyobb felbontásban történik a vizsgálat, vagyis minél kisebb területi, populációs egységek kerülnek vizsgálatra, annál inkább csökkenthető a területen belüli heterogenitás okozta ökológiai hiba. A kis területek szintjén végzett vizsgálatok a helyi hatások figyelembevételét teszik lehetővé.

Azonban a nem kellően körültekintő térképi megjelenítés nagy felbontású vizsgálatok esetén igen megtévesztő lehet. A kis területen végzett elemzések esetében előállhat az a helyzet, hogy kis populációk gyakran kevés megfigyelt és várható esetszámmal rendelkeznek, és ezért az indirekt standardizált mutató instabil kockázati becslést eredményez. Az indirekt standardizált mutató varianciája fordítottan arányos a várható esetszámmal, így a kis népességszám a hányados mutató nagy változékonyságát vonja maga után, igen nagy statisztikai bizonytalansággal. Minél kisebbek az esetszámok annál nagyobb területi változatosság jelenik meg a térképeken, közel véletlenszerű eltéréseket tükrözve; "zajos", nehezen értelmezhető térképeket eredményezve.

A Bayes-i hierarchikus modellek jelentős segítséget és megoldást nyújtanak a kis esetszámból eredő problémák kezelésében. A Bayes-i statisztikát megalapozó Bayesi-tétel egy esemény valószínűségét írja le, az eseményhez esetlegesen kapcsolódó körülmények előzetes ismerete alapján (prior valószínűségi eloszlás). A becslés eredménye egy utólagos valószínűségi eloszlás, mely az előzetes valószínűségi eloszlástól és az adatok feltételes valószínűségétől függ. Ezek a modellek az instabil kockázatokat a simítással stabilizálják. Ezen Bayes-i simítási megközelítés eredményeként a több eset/populáció értékkel jellemezhető területeken (pl. városi területeken) a kockázatok kevésbé simítottak, mint azokon a területeken, ahol nagyobb a mutató variabilitása (jellemzően alacsony esetszám esetén), és így az eljárás a kockázat területi eloszlásának stabilabb becslését eredményezi.

A Bayes-féle simítási lehetőségek egyike a Poisson-lognormális modell (HET), mely a térbelileg strukturálatlan véletlen hatásokat foglalja magában, a teljes vizsgálati területre kiterjedő, a "globális" átlaghoz történő simítást alkalmaz. A másik a Belső Feltételes Autoregresszív modell (ICAR), melyben a térben strukturált, területi autokorrelációt (területi szabályszerűséget) figyelembe vevő véletlen hatás szerepel, ezáltal a "helyi" átlaghoz történő simítást végez a szomszédos területekről kölcsönzött információk segítségével, feltárva a kockázat térbeli összefüggéseit. A népegészségügyben leggyakrabban alkalmazott modell a Besag és munkatársai által javasolt hierarchikus Bayes-i konvolúciós modell (BYM), mely magába foglalja mind a térbelileg strukturálatlan, heterogén, mind a térben strukturált, területi autokorrelációt (területi szabályszerűséget) figyelembe vevő véletlenszerű hatásokat. Ezáltal a "helyi" és a "globális" simítás kombinációját teszi lehetővé. A simítás mértékét valamennyi modell-típus esetén az ún. hiperprior paraméterek megadásával változtathatjuk. A Deviance Information Criterion (DIC),

valamint a Watanabe–Akaike Information Criterion (WAIC) módszerek és mutatók segítenek a különböző modellek közül a legjobban illeszkedő, a kisebb prediktív hibával rendelkező modell kiválasztásában, alkalmazásában.

A hierarchikus modellek lehetővé tesznek multivariáns, kapcsolt vizsgálatokat, így több mutató együttes vizsgálata, összefüggése vizsgálható. A statisztikai módszerek elmúlt évtizedbeli fejlődése lehetővé tette a térbeli betegségterkép-modellek idődimenzióval történő kiterjesztését is, s ezáltal a kockázat térben és időben történő változásának becslését nagy felbontású vizsgálatok esetén is.

#### 2.1.4. Statisztikai bizonytalanság

A becslés bizonytalansága a térepidemiológiában is meghatározásra kerül és ezt, amikor csak lehet a térképeken érdemes megjeleníteni. A Bayes-i megközelítések esetén a kockázatok 95%-os Bayes-féle megbízhatósági tartománya szolgáltatathat információval a becsült kockázathoz kapcsolódó bizonytalanságra. A Bayes-féle keretrendszer nagy előnye, hogy a teljes utólagos valószínűségi eloszlás rendelkezésre áll a kérdéses paramétere vonatkozóan. A Bayes-megközelítésben a Bayes-féle megbízhatósági tartománya (hitelességi intervallum) kifejezetten jelzi annak utólagos valószínűségét, hogy becsült paraméter a határain belül van. Ugyanezt a logikát követve a Bayes-féle következtetés bármilyen valószínűségi állítást meg tud adni a paraméterekről; például könnyű kiszámítani annak az utólagos valószínűségét, hogy a becsült paraméter nagyobb (vagy kisebb), mint egy kijelölt küszöbérték. Ezt a valószínűséget epidemiológiai tanulmányokban gyakran alkalmazzák, feltételezve, hogy a becsült paraméter a betegség (vagy halálozás) relatív kockázata/veszélye. Ekkor az adott területre becsült sűrűségfüggvény (utólagos valószínűségi eloszlás) alapján meghatározható, hogy mekkora a valószínűsége, annak, hogy kockázat értéke nagyobb, mint 1. Amennyiben a relatív halálozás sűrűségfüggvénye alatti terület legalább 80%-a 1 fölé esik, akkor legalább 80%-os valószínűséggel a relatív kockázat nagyobb, mint 1. Richardson és mtsai bebizonyították, hogy e döntési szabály  $D(0.8, 1)$  alkalmazásával BYM modellek esetén nagy specifitás mellett, elfogadható szenzitivitással azonosíthatók az emelkedett kockázattal jellemezhető területek.

#### 2.1.5. Ökológiai regresszió

Az ökológiai regressziós modellek a kockázati tényezők és az egészségi állapot mutatói közötti területi szintű összefüggések vizsgálatát teszik lehetővé. A térbeli betegségterkép-modellek területi alapú kockázati tényezővel történő kiterjesztésével a maradék térbeli autokorreláció mint „nem mért kockázati tényező” feltételezett hatásának figyelembevétele is lehetséges. Ezen tényező figyelmen kívül hagyása a regressziós együtthatók torzított becsléséhez, a bizonytalanság

alulbecsléséhez, azaz - tévesen - szűkebb megbízhatósági tartományok meghatározásához vezethet.

A Bayes-i hierarchikus modellek térbeli illesztésére, a paraméterek becslésére számos számítási módszer és szoftver áll rendelkezésre. Többek között a WinBUGS és az OpenBUGS, melyek Markov lánc Monte-Carlo szimulációval (MCMC), vagy az INLA, mely integrált beágyazott Laplace-közelítéssel illeszti a modelleket. Az INLA program előnye, hogy alkalmazása lényegesen rövidebb időt igényel a modell illesztése.

A térepidemiológiai módszerek alkalmazása, az egyedileg tervezett vizsgálatok mellett, a rövidebb számítási idő figyelembevételével megalapozza, részletes és módszertanilag korrektt népegészségügyi információs rendszerek létrehozását és működtetését.

## ***2.2. A társadalmi-gazdasági helyzet jellemzésére szolgáló mutatók történeti áttekintése***

Mára számos nemzetközi és hazai epidemiológiai, egészségpszichológiai vizsgálat eredménye bizonyította a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzet és az egészségi állapot romlás kimenetei (halálozás, megbetegedések) közötti összefüggéseket.

A társadalmi-gazdasági különbségek az egészségi állapot egyenlőtlenségeiben is tükröződhetnek és a különbségek csökkentésének elengedhetetlen feltétele az egészség terén mutatkozó egyenlőtlenségek, azok befolyásoló tényezőinek és összefüggéseinek megismerése, megértése. A társadalmi-gazdasági helyzet területi eloszlásának vizsgálata, összefüggéseinek feltárása a kezdeti lépés lehet a célok eléréséhez. A nagy felbontású, területi alapú vizsgálatok ugyan alkalmasak az egyes TGH mutatók területi eloszlásának, egyenlőtlenségeinek vizsgálatára, mégis inkább a különböző összetett vagy többdimenziós, ún. „composite” deprivációs indexek létrehozása és használata vált általánossá. Ezek döntő részére érvényes, hogy a felhasznált változók a legtöbb esetben népszámlálás során nyert adatokon alapulnak.

Az első ilyen index Jarman Hátrányos helyzetű területek (UnderPrivileged Area - UPA) értéke volt, melyet elsősorban az alapellátási szükségletek mérésére fejlesztett ki. Az felhasznált mutatók között szerepelt a munkanélküliség, az alulképzettség, az egy szülő háztartások, 5 év alattiak, egyedül élő nyugdíjasok, etnikumok aránya, a múlt évben való költözés gyakorisága és az autó hiánya.

Elsősorban a materiális (anyagi) depriváció mérésére készültek a Townsend és a Carstairs indexek. Hasonló módszertannal származtatták mindkettőt, de míg a Townsend index a

munkanélküliség, az autók hiánya, a túlszűfoaltság és a nem saját tulajdonú lakásban élők arányát használta indikátorokként, addig a Carstairs index a férfiak munkanélküliségét, az autó hiányát, a túlszűfoaltságot és az alacsony társadalmi osztályhoz tartozást jelző mutatókat egyesítette.

Forrest és Gordon két különböző indexet alkotott a materiális (MATDEP) és a szociális (SOCDEP) depriváció mérésére. A MATDEP a túlszűfoaltságot, a lakás komfortosságát (fürdőszoba, központi fűtés) és az autók hiányát vette figyelembe, míg a SOCDEP a munkanélküliséget (az aktív és a 16-24 éves populációban is), az egyszülős háztartásokat, az egyszemélyes, a nyugdíjas háztartásokat, a tartós krónikus betegséggel élőket és az eltartottakat vette számításba.

Az ezredfordulón született deprivációs indexek Új-Zélandon, Belgiumban, illetve az Egyesült Királyságban egy többszörösen összetett index. Az Egyesült Királyságban alkalmazott indexet hét nagy tárgykörben (jövedelem, munkanélküliség, képzettség, egészségi állapot, bűnözés, lakhatás, és környezet) 39 indikátor egyesítése, információtartalmának összevonása által képezték és 5 évenként kerül frissítésre.

Az EU közép-kelet-európai tagországaiiban, így Szlovéniában és Csehországban, is készültek a depriváció és az egészségi állapot összefüggését vizsgáló tanulmányok. Nyugat-Európában, Franciaországban, s Spanyolországban is kiterjedt vizsgálatok folytak a társadalmi-gazdasági helyzet és az egészségi állapot közötti kapcsolat feltérképezésére. További vizsgálatok történtek Németországban, Dániában, Cyprusson, Svájcban, valamint a tengeren túlon az USA-ban és Kanadában is. A legtöbb deprivációs index magában foglalja a jövedelemmel, a foglalkoztatással, a képzettséggel, a lakhatással és bizonyos áruk vagy tárgyak tulajdonjogával, valamint a családdal kapcsolatos mutatókat.

Az index képzés módszertani alapját az adatok normalizálása és a Z-érték meghatározása jelenti. A normalizálás (általában log-transzformáció) lehetővé teszi az indikátorok eloszlását normális eloszlássá transzformálni, a Z-érték számolásával pedig az indikátorok kombinálása válik lehetővé, mivel azonos skálára transzformáljuk a különböző indikátor-mutatókat.

Különböző súlyozással összegezhethők a Z-értékek; a súlyok lehetnek egyenlő nagyságúak, de alapulhatnak tapasztalati méréseken/megfigyeléseken is. A súlyok meghatározásában szerepet kaphat a szakértői vélemény, az empirikus bizonyíték(ok), a politikai fókusz, a társadalmi szükségletek. Legtöbb esetben a faktor analízis vagy a regresszió elemzés egyik fajtájával történik a súlyok meghatározása, s a leggyakrabban használt adatsökkentési technikák a főkomponens- és a faktoranalízis. A főkomponens-analízis a teljes varianciát elemzi, míg a faktoranalízis a megosztott variancia elemzése alapján történik.

Az index képzésnek újabb formája a hierarchikus Bayes-i faktoranalízis alkalmazása, mely a kis esetszámokból eredő bizonytalanság (pl. kisebb települések esetén) kezelését és magának az indexnek a mérési bizonytalanságának a meghatározását is segíti.

Bár a súlyok objektív meghatározását segítik a faktor analízis technikák, azonban ez időben és és térben nem reprodukálható, mivel ha időben változnak az indikátorok értékei, úgy az egymással való kapcsolatuk, és maguk a súlyok is változnak. Ez ugyanúgy igaz, ha területenként (pl. országoként) történik az indexképzés azonos indikátorok alapján, hisz nagy valószínűséggel a súlyok különbözőek lesznek.

### ***2.3. A magyar lakosság társadalmi- gazdasági helyzetének területi egyenlőtlenségei a 2011. évi (kifejlesztett) Deprivációs Index alapján***

A cél - a hozzáférhető adatok alapján - egy terület alapú, több dimenziós, nem csupán a materiális deprivációt, hanem a szociális deprivációt is tükröző mutató megalkotása volt, mely alkalmazható a magyarországi települések társadalmi-gazdasági helyzetének egy összetett mutatószámmal való jellemzésére, és az egyenlőtlenségek feltárásával széleskörűen hozzájárulhat számos népegészségügyi probléma megértéséhez, lehetőséget kínálva az egyenlőtlenségek kezelésének lehetséges módjainak meghatározására is.

Hazai és nemzetközi irodalomban ismert módszertan felhasználásával néhány kiválasztott, település szintű, szociális-társadalmi helyzetre utaló tényező kombinációjával kifejlesztett TGH-index került meghatározásra az Országos Területfejlesztési és Területrendezési Információs Rendszer (TEIR) integrált adatbázisából, azon belül a Központi Statisztikai Hivatal 2001. évi Népszámlálás adataiból, az Adó- és Pénzügyi Ellenőrzési Hivatal (2011) adataiból a társadalmi-gazdasági státuszt jelző indikátorok felhasználásával.

#### **2.3.1. A választott indikátorok**

A választott indikátorok az alábbiak:

**Jövedelem** (egy főre eső adóalapot képező jövedelem);

**Iskolázatlanság** (a legfeljebb 8 általános iskolai - befejezetlen vagy befejezett - végzettségűek aránya a 15 évesnél idősebb populáció körében);

**Munkanélküliség** (munkanélküliek aránya a produktív korúak között);

**Egyszülős családok** (gyermeküket egyedül nevelők – általában nők - aránya a családok százalékában);

**Nagycsaládok** (három v. több gyermekes, kétszülős családok aránya, a családok százalékában);  
**Lakósűrűség** (személy/szoba);  
**Autó birtoklása** (100 személyre jutó személyautók száma).

### 2.3.2. Az index képzése

Az adatok transzformálása normalizálás (log-transzformáció) és a standard értékek meghatározásával történt. A standardizáláshoz a Z-érték meghatározását alkalmaztuk, mely az adott indikátor egyéni megfigyelt értékén ( $X$ ), az összes megfigyelt értékek számtani átlagán ( $\bar{X}$ ) és azok szórásán ( $s$ ) alapult:  $Z = \frac{X - \bar{X}}{s}$

Jövedelemre, autó birtoklására vonatkozóan fordítva:  $Z = \frac{\bar{X} - X}{s}$

A standardizálással volt elérhető valamennyi indikátor esetében az adatok standard normál eloszlása ( $\bar{X}=0$ ,  $s=1$ ). Az egyes indikátorok összevonás előtti súlyozása a közöttük levő statisztikai kapcsolat figyelembevételével került végrehajtásra. A súlyok meghatározása főkomponens analízis alkalmazásával történt. A település-specifikus index az indikátorok adott településre vonatkozó súlyozott Z-értékeinek összegzésével került meghatározásra:

$$\text{Deprivációs index} = \sum (súly_i \times Z - érték_i)$$

A negatív értékek a kevésbé deprivált területeket, a pozitív értékek a deprivált területeket mutatják. Összességében a magasabb értékek a mélyebb/nagyobb mértékű deprivációt reprezentálják.

### 2.3.3. A depriváció területi eloszlása

Eredményeink szerint a DI által meghatározott depriváltság alapján két nagyobb összefüggő deprivált területet azonosítottunk Magyarországon: az egyik hazánk észak-keleti és keleti, a másik, pedig a dél-nyugati részén volt megfigyelhető. Az észak-keleti részen összefüggő deprivált térség Borsod-Abaúj-Zemplén és Szabolcs-Szatmár-Bereg megye egészét, Nógrád megye északi, határ menti részét és Heves megye dél-keleti szegletét foglalta magába, melyhez a Jász-Nagykun-Szolnok megye keleti részén talált deprivált területek szorosan kapcsolódtak. További összefüggő deprivált területek találhatóak hazánk keleti részén, így Hajdú-Bihar megye - Debrecen és vonzáskörzete kivételével - szintén deprivált területként jelent meg, mely kapcsolódott az előzőekben említett területekhez, valamint e mélyebben deprivált rész „átnyúlt” Békés megye északi részére is. Békés megye esetében kiemelendő, hogy a Viharsarok szintén a depriváltabb területek közé tartozik hazánkban.

A másik összefüggő területet Baranya megye nyugati fele, Somogy megye - a megyeszékhely és a Balaton menti települések kivételével - és Tolna megye észak-nyugati harmada alkotta.

Elszórtan még megfigyelhetők voltak depriváltabb területek a következő térségekben: Zalaszentgrót és környéke, Ajka és környéke, a Kiskunság északi, észak-nyugati részén elhelyezkedő települések, dél-kelet Bácska határ menti települései, Csongrád megyében Szentes és Makó környéke, valamint Pest megye dél-keleti részének települései.

#### ***2.4. A magyar lakosság egészségi állapota és a társadalmi-gazdasági helyzet összefüggéseinek bemutatása a kifejlesztett DI alapján (a DI kutatásokban történő alkalmazása)***

##### **2.4.1. A korai halálozás és a depriváció közötti kapcsolat**

Ökológiai regresszió (térregresszió) alkalmazásával a 2015-2019-es évekre vonatkozó korai felnőtt (25-64 éves korcsoportban észlelt) halálozás és a DI közötti összefüggés eredményei mindkét nem esetében, az általános halálozás, illetve valamennyi halálozási főcsoport esetében szignifikáns pozitív irányú összefüggést azonosítottak; azaz a depriváció mélyülésével a halálozási kockázat emelkedett. A regressziós elemzés eredménye szerint az 1 éves kor előtti halálozás és a fertőző betegségek (BNO-10.: A00-B99) miatti halálozás (0-X éves korcsoportra) is szignifikáns pozitív összefüggést mutatott a depriváció emelkedésével.

##### **2.4.2. A rosszindulatú daganatok incidenciája és a depriváció összefüggése**

A rosszindulatú daganatok miatti korai (25-64 éves) megbetegedési és halálozási kockázat DI-szel való összefüggésének vizsgálata szintén térregresszió alkalmazásával történt. A depriváció mértéke és a rosszindulatú daganatok okozta megbetegedési és halálozási kockázat között általában mindkét nem esetében pozitív irányú, szignifikáns összefüggés volt kimutatható. Daganattípusokként (légcső, hörgő és a tüdő, az ajak, szájüreg és a garat, a vastagbél, végbél és az anus, az emlő, amehnyak és a hasnyálmirigy rosszindulatú daganata) elvégezve az elemzést, ez az összefüggés a legerőteljesebbnek a tüdőrák, a szájüregi daganatok és a méhnyakrák esetében bizonyult. A kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzet területi eloszlásával fordított, szignifikáns kapcsolat egyetlen esetben, az emlő rosszindulatú megbetegedése kapcsán volt kimutatható, de a halálozási kockázat a deprivációval összefüggésben emlőrák esetében is szignifikánsan magasabbnak bizonyult. Az eredmények sok esetben erősebb összefüggést mutattak, mint a korábbi, a 2001. évi Népszámlálás adataiból számolt DI és a 2003-2008 évi rosszindulatú daganatok miatti 15-64 éves korai megbetegedés közötti összefüggés vizsgálat.

### **2.4.3. A gyermekkori (0-15 éves) leukémiás megbetegedések túlélési esélyének kapcsolata a deprivációval**

Az 1971-2015 közötti 45 éves vizsgálati periódus alatt 3157 gyermekkori leukémia és mielodiszpláziás szindróma megbetegedés került rögzítésre a Magyar Gyermekrák Regiszterben. A követés során 1432 halálesetet regisztráltak.

A nemre, a diagnózis felállítása óta eltelt időtartamra, a leukémia típusára és a diagnózis megállapításának időszakára rétegzett Cox regressziós modell eredménye szerint a település szintű depriváció szignifikáns prognosztikus tényezőnek bizonyult a leukémiás betegek túlélési valószínűségét illetően. A teljes vizsgált időszakra vonatkozóan statisztikailag szignifikáns összefüggés volt azonosítható a leukémiában megbetegedettek halálzási kockázata és a depriváció között. A hátrányosabb területeken élő, leukémiával diagnosztizált gyermekek halálzási kockázata nagyobb volt, mint a kedvezőbb TGH-ú területeken élő leukémiás gyermekeké.

### 3. A KUTATÁS CÉLKITŰZÉSEI

1. A kutatás fő célja a magyar lakosság társadalmi-gazdasági helyzete és a keringési rendszer betegségei miatti korai (25-64 éves) halálozás területi eloszlása közötti összefüggés vizsgálata volt a 2015-2019-es évekre vonatkozóan.

Tekintettel a vérnyomáscsökkentő és antitrombotikus preventív medikáció fontosságára a szív- és érrendszeri betegségek okozta halálozás megelőzésében (vagy legalábbis késleltetésében), célunk volt,

2. Vizsgálni a szív- és érrendszeri betegségek okozta halálozást és megbetegedést, valamint a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek felhasználását (felírási/kiváltási arány) a társadalmi-gazdasági helyzet függvényében, különösen ezek területi eloszlásának vizsgálatával és összehasonlításával.

3. Valamint az antitrombotikus (trombocita- és véralvadásgátló) gyógyszerek felírási és kiváltási arányai és a depriváció közötti kapcsolat elemzése, valamint az antitrombotikus gyógyszerek felhasználásában tapasztalható esetleges anomáliák azonosítása.

### 4. ANYAG ÉS MÓDSZER

#### 4.1. *Adatforrások*

#### **Deprivációs index**

A DI számítását megalapozó mutatók forrása települési és járási szinten a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) és az Országos Területfejlesztési és Területrendezési Információs Rendszer (TEIR) adatbázisa volt.

#### **Halálozási adatok**

A halálozási adatokat a KSH bocsátotta rendelkezésünkre az alábbiak szerint:

A keringési rendszer betegségei miatti (BNO-10: I00-I99) halálozási adatok, településként, a 2015-2019-es évekre, a 25-64 évesekre vonatkozóan, nemenként, 5 éves korcsoportokban álltak rendelkezésre.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek felhasználásának vizsgálata során a keringési rendszer betegségei miatti (BNO-10: I00-I99), az ischaemiás szívbetegségek (BNO-10: I20-I25), a

cerebrovasculáris betegségek (BNO-10: I60-I69), és a magas vérnyomás (BNO-10: I10-I15) miatti halálozás 2012-re, 35-64 évesekre vonatkozóan, nemenkénti és 5 éves korcsoportos bontásban, járási szinten álltak rendelkezésre.

Az antitrombotikus gyógyszerek felhasználásának vizsgálatához a thromboembóliás betegségek miatti halálozási adatok, nevezetesen az agyi infarktus (BNO-10: I63, I64), az artériás embólia és thrombosis (BNO-10: I74), a phlebitis és thrombophlebitis (BNO-10: I80) és az egyéb visszeres embólia és thrombosis (BNO-10: I82) miatti halálozás 2016-ra, járási szinten, 40-X évesekre vonatkozóan, nemenkénti és 5 éves korcsoportos bontásban álltak rendelkezésre.

## **Prevalencia adatok**

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek felhasználásának járási szintű vizsgálatában alkalmazott prevalencia adatok, az ischaemiás szívbetegségek (BNO-10: I20-I25), a cerebrovasculáris betegségek (BNO-10: I60-I69), és a magas vérnyomás (BNO-10: I10-I15) betegségek morbiditási adatai a KSH Országos Statisztikai Adatfelvételi Program (Háziorvosi és házi gyermekorvosi praxisok betegforgalmi és morbiditási adatai) adatbázisából származtak járási szintű bontásban, a 2011-2013-as évekre, 35-64 évesekre vonatkozóan nemenkénti és 10 éves korcsoportonkénti bontásban.

## **Gyógyszerfelhasználási adatok**

A gyógyszerfelhasználási (felírási és kiváltási) adatok házi orvosi praxisonkénti bontásban a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisából származtak.

A felírt és kiváltott vérnyomáscsökkentő gyógyszerek száma hatóanyagokénti bontásban, mint a vízhajtók, béta-blokkolók, kalcium csatorna blokkolók, angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gátlók, angiotenzin receptor blokkolók (ARB-k), valamint az ACE gátlók és az ARB-k vízhajtóval történt kombinációja, a 2012-es évre, 0-X évesekre, házi orvosi praxisonként állt rendelkezésre.

Az antitrombotikus gyógyszerek felírására és kiváltására vonatkozó adatok a másodlagos kardiovaszkuláris prevencióban gyakran alkalmazott szerek csoportjai szerint, mint a K vitamin antagonisták (kumarin származékok, acenocumarol – Syncumar; Warfarin), Xa faktor gátlók (rivaroxaban—Xarelto), és a vérlemezkék aggregációját gátlók (Clopidogrel), a 2016-os évre, 40-X éves korcsoportra, 5 éves korcsoportos és nemenkénti bontásban, házi orvosi praxisonként álltak rendelkezésre.

## **Népességi adatok**

A vizsgálatokhoz szükséges népességi adatok (lakónépesség a vizsgált évekre, 5 éves korcsoportos és nemi bontásban) forrása a Belügyminisztérium Nyilvántartások Vezetéséért Felelős Helyettes Államtitkársága volt.

### **Járási szintű aggregáció**

Mivel a DI, a halálozási, a prevalencia és a populációs adatok nem álltak rendelkezésre háziiorvosi praxisonként, valamint a háziiorvosi praxis szabad megválasztásának magyarországi gyakorlata miatt, az adatok azonos vizsgálati egységbe történő csoportosítása során - a téves besorolás valószínűségének minimálisra csökkentése érdekében, de maradva a lehető legnagyobb területi felbontásnál - az adatokat járási szintre aggregáltuk.

#### **4.2. Alkalmazott módszertan**

##### **4.2.1. Derivációs index**

A DI képzése a 2.3.2 Az index képzése című fejezetben leírt módszer szerint történt. A járásokat jellemző DI meghatározása a település szintű DI – a populáció méretével - súlyozott átlagolásával történt.

##### **4.2.2. Rapid Inquiry Facility**

Az ökológiai vizsgálatokat a Kistérségi Egészségstatisztikai Csoport (Small Area Health Statistics Unit SAHSU - Department of Epidemiology and Public Health, Imperial College London) által kifejlesztett és a Betegségellenőrzési és Megelőzési Központ (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, USA) közreműködésével továbbfejlesztett Gyors Értékelő Eszköz (Rapid Inquire Facility – RIF 3.2) szoftver segítségével végeztük.

##### **4.2.3. Területi egyenlőtlenség**

A halálozási elemzések során, akár a nagy területi felbontás, akár a rövid vizsgálati időszak, akár a (járási szinten is megfigyelhető) alacsony esetszám miatt a relatív mutatók szintjén jelentkező instabilitás a hierarchikus Bayes-i modell alkalmazásával korrigálható, ami stabilabb becslést, könnyebben értelmezhető térképek elkészítését teszi lehetővé a halálozási kockázatok területi eloszlásáról (Besag et al., 1991; Rue et al., 2009; Beale et al., 2010). A területi egyenlőtlenségek

elemzése relatív mutatók, korra, nemre indirekt standardizált, hierchikus Bayes-i simítással korrigált hányadosok, segítségével történt, melyek a RIF 3.2 „betegség térképezés” („disease mapping”) funkciójával kerültek meghatározásra. A RIF 3.2 mindhárom hierarchikus Bayesi-modellt (HET, CAR, BYM) implementálja (Piel et al., 2020). A modelldiagnosztikai paraméterek (DIC, WAIC) segítségével történt a legjobban támogatott, a kisebb prediktív hibával rendelkező modell kiválasztása, mely valamennyi vizsgálat esetén a BYM modell volt.

A becsült relatív kockázatokhoz kapcsolódó bizonytalanság mérése az 1-et meghaladó utólagos valószínűség (UV) meghatározásával történt, mely megmutatja, hogy mekkora a valószínűsége, hogy az adott terület becsült kockázata nagyobb, mint 1 (Blangiardo and Cameletti, 2015). A térképeken jelölésre kerültek azon területek, kellő statisztikai bizonyítékként értelmezve, arra vonatkozóan, hogy emelkedett a relatív kockázat, ahol értéke legalább 80%-os valószínűséggel 1-nél nagyobb. (Richardson et al., 2004). A 2012. évi a keringési rendszer betegségei miatti korai (35-64 éves) halálozás területi eloszlásának vizsgálatokor külön jelölésre kerültek azon területek, ahol a halálozási kockázata 80-90%-os, 90,01-95% és >95% valószínűséggel nagyobb, mint 1. Mivel a valószínűség becslés eredménye egy sűrűségfüggvény, így amennyiben egy terület becsült relatív kockázat értéke legfeljebb csupán 20%-os valószínűséggel nagyobb, mint 1, abban az esetben elmondható a fordítottja is, hogy az értéke 80%-os valószínűséggel kisebb egynél. A 2015-2019 évi a keringési rendszer betegségei miatti korai felnőtt (25-64 éves) halálozás település szintű, területi eloszlás vizsgálata, valamint a 2016. évi thromboembóliás betegségek miatti halálozás területi eloszlás vizsgálata esetén ezen alacsony halálozási kockázatú területek, mint csökkent kockázatú területek is jelölésre kerültek.

#### **4.2.4. Kockázatbecslés**

A DI és a lakosság halálozása, megbetegedése és gyógyszerfelhasználása közötti kapcsolat vizsgálata a RIF „kockázat elemzés” („risk analysis”) funkciójával, az index kvintilisei, vagy tercilisei alapján besorolt település-, járás-csoportok direkt és indirekt standardizált mutatóinak meghatározásával történt. A direkt standardizálás esetén az európai standard népesség (2013) kormegoszlását, indirekt standardizálás esetén pedig az vizsgált időszakra vonatkozó országos nem-, és korszpecifikus (5 éves korcsoportok szerint) arányszámokat választottuk standardnak. A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek felhasználási adatainak feldolgozása során, ahol nem álltak rendelkezésre korcsoportonként adatok, a kockázatbecslés során a járáások 60 évnél idősebb populációjának az arányára, mint kategotikus kovariánsra, kvintilisenként történt illesztés. A gyakorisági számításoknál a 30 éves és idősebb lakosságot vettük alapul. A DI kvintilisenként, vagy tercilisenként kapott relatív mutatók (a társadalmi-gazdasági státusz csoport-mediánjai) összehasonlítására, azaz a vizsgált jelenség és a depriváció kapcsolatának statisztikai elemzésére  $\chi^2$  homogenitás teszt és  $\chi^2$  linearitás trend vizsgálat került elvégzésre. A vérnyomáscsökkentő

gyógyszerek felhasználásának vizsgálatok a járásokat a depriváció alapján tercilisekbe csoportosítottuk. E módon tudtuk biztosítani eredményeink robusztusságát még viszonylag kis esetszámok (mint, például a magasvérnyomás miatti halálozások száma) esetén is.

A thromboembóliás betegségek miatti halálozások, valamint a különböző antitrombotikus gyógyszerek felírásának és kiváltásának depriváció szerinti változásának vizsgálatát (esetszám típusú adatok elemzéséhez használt) negatív binomiális regressziós elemzéssel is elvégeztük. A Pearson  $\chi^2$  goodness-of-fit teszttel megállapított túlszóródás kezelésére Poisson regresszió helyett negatív binomiális regressziót alkalmaztunk. A 40-X éves korcsoportra, nemre, 2016-ra, indirekt standardizálással megállapított járási szintű várható esetszámok együttható nélküli kiegyensúlyozó (offset) változóként való alkalmazása a regresszió során, lehetővé tette a kockázatnak kitett populációk eltérő nagyságából, eltérő nemi és korcsoportos eloszlásából adódó különbségek kiküszöbölését, biztosítva ezáltal az esetszámok deprivációs-csoportonkénti összehasonlíthatóságát és a koefficiens hatásként való interpretálását. A legkevésbé deprivált csoportot jellemző adatokat referenciaként alkalmazva, deprivációs kategóriánként Incidencia Sűrűség Hányadosok (ISH) becslése történt.

## 5. EREDMÉNYEK

### ***5.1. A magyar lakosság keringési rendszer betegségei miatti halálzásának szekuláris trendje, területi egyenlőtlenségei, valamint térbeli eloszlásának összefüggése a deprivációval***

A magyar lakosság keringési rendszer betegségei miatti korai (25-64 éves) halálzásának alakulását folyamatosan csökkenő tendencia, illetve határozott területi egyenlőtlenségek jellemezték a 2015-2019-es vizsgálati időszakban.

Kiemelendő, hogy a V4 tagországok a WHO által alkalmazott Európai Standard Populáció 1976. évi korösszetételére standardizált mutatóit alapul véve és összevetve a magyar halálzás mindkét nem esetében az utolsó rendelkezésre álló 2017-es adatok szerint közel kétszeres a csehországi halálzásához hasonlítva (1,85 a nők és 1,88 a férfiak esetében). A magyar nők korai halálzása az előbbihez hasonló mértékben (1,76) haladja meg a lengyel női korai halálzást, míg a férfiak esetén másfélszeres a magyar halálzási többlet szemben a lengyel halálzással. A szlovák halálzás is kedvezőbb a magyar népesség halálzásánál mindkét nem esetében, az utolsó rendelkezésre álló 2014-es adatok szerint a magyar női korai halálzás 52%-kal, míg a férfi korai halálzás 34%-kal haladja meg az adott nemre és korcsoportra vonatkoztatott szlovák halálzást.

A területi elrendeződést tekintve, a legkedvezőtlenebb halálzási viszonyok a hazánk észak-keleti és dél-nyugati részén, illetve e két területet összekötő tengely mentén élő lakosságot sújtják.

A lakosság - nemenként ugyan különböző mértékű - korai halálózása alapján emelkedett kockázatú területek elhelyezkedése hasonlóan adódott a DI által magasabb depriváltságúnak becslt területekéhez. A kockázat elemzés eredménye szerint a depriváció emelkedése és a keringési rendszer betegségei miatti indirekt standardizált korai halálozás emelkedése között statisztikailag szignifikáns ( $\chi^2_{\text{homogenitás}} = 1284,40$ ,  $P = 0$ ,  $\chi^2_{\text{linearitás}} = 1249,18$ ,  $P = 0$ ), pozitív összefüggést találtunk mindkét nem esetében. A DI alapján a felső kvintilis (leginkább deprivált csoport) településeinek összevont halálozása (Standardizált Halálozási Arányszám) férfiak esetében 200%-kal, nők esetében 260%-kal haladta meg az alsó kvintilis (legkevésbé deprivált csoportot) alkotó településeken élőkét. A legdepriváltabb területeken a korai halálozás férfiak esetében 50%-kal, nők esetében 87%-kal haladta meg az országos korai halálozási szintet, míg a korai halálozás a legkevésbé deprivált területeken mindkét nem esetében 27%-kal volt alacsonyabb az országos értéknél.

## ***5.2. A magasvérnyomás kezelésére szolgáló vérnyomáscsökkentő gyógyszerek használata és deprivációval való kapcsolata Magyarországon***

### **5.2.1. Egyes kardiovaszkuláris megbetegedések miatti korai halálozás és a prevalencia területi eloszlása és összefüggése a deprivációval**

A járásokat jellemző DI értéke  $-3,76$  és  $+5,83$  között változik, mely az országon belül nagy mértékű társadalmi-gazdasági egyenlőtlenséget jelez. A DI alapján a járás-tercilisek a következő tartományok alapján lettek megállapítva:  $-3,76 \leq DI \leq -0,6$  átlagérték:  $-1,32$  (I. tercilis);  $-0,6 < DI \leq 0,58$  átlagérték:  $-0,04$  (II. tercilis); és  $0,58 < DI \leq 5,83$  átlagérték:  $1,59$  (III. tercilis). A depriváció járási szintű területi eloszlása szerint a legkevésbé kedvező társadalmi-gazdasági helyzetű járások az ország észak-keleti és dél-nyugati részén találhatóak a 2011-es adatok alapján. A legkevésbé deprivált járások az ország észak-nyugati területén, Budapesten és vonzáskörzetében találhatóak. A keringési rendszer betegségei miatti korai (30-64 éves) halálozás területi eloszlását határozott egyenlőtlenség jellemezte, a legmagasabb halálozási kockázattal jellemezhető területek az ország keleti részén, valamint az észak-keleti határ mentén helyezkedtek el.

A vizsgált halálozás területi mintázata hasonlóságot mutatott a depriváció eloszlásával. A kockázatelemzés eredménye szignifikáns összefüggést mutatott a keringési rendszer miatti korai halálozás és a depriváció között ( $\chi^2_{\text{homogenitás}} = 229,21$ ,  $P = 0$ ,  $\chi^2_{\text{linearitás}} = 226,91$ ,  $P = 0$ ). Hasonló szignifikáns összefüggés volt kimutatható a cerebrovaszkuláris betegségek miatti korai (30-64 éves) halálozás és a depriváció ( $\chi^2_{\text{homogenitás}} = 33,38$ ,  $P = 0$ ,  $\chi^2_{\text{linearitás}} = 33,12$ ,  $P = 0$ ); az ischaemiás szívbetegségek miatti korai (30-64 éves) halálozás és a depriváció ( $\chi^2_{\text{homogenitás}} = 191,1$ ,  $P = 0$ ,  $\chi^2_{\text{linearitás}} = 182,58$ ,  $P = 0$ ); valamint a magas vérnyomás miatti korai (30-64 éves) halálozás

kockázata és a depriváció között ( $\chi^2_{\text{homogenitás}} = 23.8, P = 0, \chi^2_{\text{linearitás}} = 23.7, P = 0$ ). A legmagasabb depriváció tercilis kategória járásában a keringési rendszer miatti korai halálozás 25%-kal meghaladta meg az országos értéket, míg a cerebrovasculáris betegségek miatti korai halálozás 22%-kal, és bár nagyobb statisztikai bizonytalansággal, de a magas vérnyomás miatti korai halálozás 28%-kal haladta meg az országos átlagot.

A betegcsoportok prevalenciáját vizsgálva, a kockázatelemzés szignifikáns összefüggést mutatott az idült ischaemiás szívbetegségek prevalenciája és a depriváció között ( $\chi^2_{\text{homogenitás}} = 41872.22, P = 0, \chi^2_{\text{linearitás}} = 41072.6, P = 0$ ); a cerebrovasculáris betegségek prevalenciája és a depriváció között ( $\chi^2_{\text{homogenitás}} = 8823.8, P = 0, \chi^2_{\text{linearitás}} = 8241.2, P = 0$ ); valamint a magas vérnyomás betegségek prevalenciája és a depriváció között is ( $\chi^2_{\text{homogenitás}} = 7085.9, P = 0, \chi^2_{\text{linearitás}} = 5755.9, P = 0$ ). A magasvérnyomás prevalencia esetén a deprivációval összefüggésben kisebb eltéréseket lehetett csak megfigyelni. A legmagasabb deprivációjú tercilishoz tartozó területeken a betegség prevalenciája csupán 4%-kal haladta meg az országos szintet.

### **5.2.2. Az vérnyomáscsökkentő gyógyszerek felhasználása (felírási és kiváltási arány)**

Magyarországon összességében 2012-ben 41 221 460 vérnyomáscsökkentő gyógyszert írtak fel és csupán ennek 64,68%-a került kiváltásra (26 732 297). A felírási gyakoriság 6,111 [6,108-6,112], valamint a kiváltási gyakoriság 3,963 [3,961-3,964] személyenként, a 30-X éves populációra számolva.

A különböző hatóanyagú vérnyomáscsökkentők kiváltási aránya szignifikánsan különbözött. A béta-blokkolók, az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók, a kalcium-csatorna blokkolók, a vízhajtók és az angiotenzinreceptor-blokkolók kiváltási aránya közel 70% volt, míg a vízhajtóval kombinált angiotenzin-konvertáló enzim gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók kiváltási aránya szignifikánsan alacsonyabbnak adódott. Továbbá a 30-X éves populációra számolt legalacsonyabb egy főre eső felírási és kiváltási gyakoriság a vízhajtóval kombinált angiotenzinreceptor-blokkolók esetén volt azonosítható, míg legnagyobb gyakorisággal a béta-blokkolók felírása és kiváltása történt.

Valamennyi deprivációs csoportban az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (vízhajtókkal és vízhajtó nélkül) felírási és kiváltási hányada volt a legmagasabb (harmada az összes felírásnak és kiváltásnak), míg a második legmagasabb felírási és kiváltási hányad a béta blokkolókhoz, a harmadik pedig a kalcium csatorna blokkolókhoz volt köthető.

Ezen hatóanyagok felírási és kiváltási gyakorisága emelkedett a depriváció szintjével az angiotenzinreceptor-blokkolók kivételével, melynek felírási gyakorisága a legdepriváltabb

tercilisben 2%-kal alacsonyabb volt, mint a legkevésbé deprivált tercilisben, míg kiváltási gyakorisága közel 1,5%-os hasonló irányú eltérést mutatott.

A legdepriváltabb területeken magas relatív felírási gyakoriság azonosítható az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók esetén a közép-nyugati, észak-keleti, keleti és dél-nyugati országrészen. Ugyanakkor ezeket a területeket az angiotenzinreceptor-blokkolók alacsony relatív felírási gyakorisága jellemezte, míg az ország közép-nyugati és észak-nyugati részén magas relatív felírási gyakoriság volt azonosítható.

A kockázatelemzés eredménye lineáris összefüggést mutatott majd minden hatóanyag felírási és kiváltási relatív gyakorisága és a depriváció között. Ugyanakkor eltérő kapcsolat volt az angiotenzinreceptor-blokkolók és angiotenzinreceptor-blokkolók vízhajtóval történő kombinációja esetén.

Fordított J-alakú összefüggés volt azonosítható az angiotenzinreceptor-blokkolók relatív felírási gyakorisága és a depriváció között. A legdepriváltabb tercilisben a felírási gyakoriság 3%-kal alacsonyabb volt az országos átlagnál. A relatív felírási és kiváltási gyakoriság az angiotenzinreceptor-blokkolók vízhajtóval történő kombinációja esetén pedig J-alakú összefüggést mutatott a deprivációval.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (30 éves és idősebb népességre számolt) egy főre eső felírási és kiváltási gyakorisága a legkevésbé deprivált tercilisben 5,7273 [5,7244–5,7302] volt, mely 8%-kal alacsonyabb az országos átlagnál, míg a legdepriváltabb tercilisben 6,5809 [6,5769–6,5850] volt, az országos átlagot 7%-kal meghaladva. A vérnyomáscsökkentők egy főre eső kiváltási gyakorisága a legkevésbé deprivált tercilisben 3,6038 [3,6015–3,6061] volt, mely az országos értéknél 10%-kal alacsonyabb, míg a legdepriváltabb csoportban 4,6047 [4,6013–4,6081] volt a kiváltási gyakoriság, 15%-kal meghaladva az országos átlagot. Hasonló lineáris összefüggés volt megfigyelhető valamennyi hatóanyag esetén kivéve a vízhajtóval kombinált angiotenzinreceptor-blokkolókat.

Mikor a kiváltási arányszámot a felírási arányszámhoz viszonyítottuk, a kiváltási arány a depriváció emelkedésével javult, vagyis jobb compliance volt megfigyelhető a II. tercilisben, mint az I.-ben (függetlenül a hatóanyagtól) és minden esetben a legdepriváltabb csoportban volt a legmagasabb a kiváltási arány.

### ***5.3. A trombotikus megbetegedések miatti halálozások megelőzését célzó antitrombotikus hatású gyógyszerek használatának összefüggése a deprivációval a magyar lakosság körében***

### **5.3.1. A thromboembóliás betegségek miatti halálozás területi eloszlása és a deprivációval való kapcsolata**

A thromboembóliás betegségek miatti halálozás területi eloszlása határozott egyenlőtlenségeket mutat, de az eloszlási mintázat lényeges eltér a kardiovaszkuláris betegségek okozta halálozás esetében tapasztalttól. A legmagasabb halálozási mutatójú területek az ország észak-nyugati, nyugati, észak-keleti és dél-keleti részén helyezkedtek el. Ugyanakkor egy 5 megyéből álló terület került azonosításra az ország észak-nyugati, nyugati részén, mely esetében a thromboembóliás betegségek miatt magas relatív halálozás volt detektálható, bár ezek a megyék az ország legkevésbé deprivált megyéi közé sorolhatóak. Ugyanakkor azonosítható volt egy két megyét lefedő terület is az ország keleti részén, ahol a lakosságot magas depriváltság és alacsony relatív thromboembóliás betegségek miatti halálozás jellemezte.

A regressziós elemzés eredménye alapján a depriváció szignifikáns, nem lineáris összefüggést mutató determinánsa a thromboembóliás betegségek miatti halálozásnak. A III.-IV. kvintilisben a halálozás közel 30-40%-kal, míg az V. kvintilisben 30%-kal magasabb, mint a legkevésbé deprivált csoportban (I. kvintilis).

### **5.3.2. Az antitrombotikus gyógyszerek felírásának, kiváltásának területi megoszlása**

Magyarországon 2016-ban a háziorvosok 1 729 058 Clopidogrel, 1 024 233 Syncumar, 447 050 Warfarin and 165 816 Xarelto 28 napos/egy hónapos ellátást biztosító gyógyszeradagra szóló receptet adtak ki. A legmagasabb az egy főre (40-X éves) eső felírási és kiváltási gyakoriság a Clopidogrel, míg a legalacsonyabb gyakoriság a Xarelto esetében volt megfigyelhető. A négy antitrombotikus hatóanyag tartalmú gyógyszer kiváltásának arányai lényegesen eltértek; legnagyobb arányban a Syncumar receptek kiváltása történt meg, 76,24%-ban, míg a legalacsonyabb arányban a Clopidogrel recepteket váltották ki, 54,48%-ban.

Az egy főre (40-X éves) eső országos felírási gyakorisághoz viszonyítva a Clopidogrel felírási gyakorisága magasabb volt az ország dél-nyugati és észak-keleti járásában. A Syncumar relatív felírási gyakorisága is hasonló területi elrendeződést mutatott, magasabb értékekkel az ország közepén. A Warfarin esetében magas relatív felírási gyakorisággal jellemezhető járások Magyarország észak-keleti, déli és nyugati részén helyezkedtek el. Xarelto esetén magas relatív felírási gyakoriság az ország dél-nyugatról észak-keletre haladó tengelye mentén volt azonosítható. A relatív kiváltási gyakoriság területi mintázata nagyon hasonló volt a felírási hányados területi eloszlásához minden egyes antitrombotikus hatóanyag esetén.

### **5.3.3. Az antitrombotikus gyógyszerek felírása, kiváltása és összefüggése a deprivációval**

A felhasználási adatok alapján az antitrombotikumok között a Clopidogrel felírási és kiváltási hányada volt a legmagasabb (közel fele az összes felírásnak és 40,7%-a az összes kiváltásnak), melyet a Syncumar, a Warfarin és végül a Xarelto felírási és kiváltási hányadai követtek. A Clopidogrel és a Syncumar felírási és kiváltási hányada a depriváció szintjének emelkedésével pozitív összefüggést mutat, míg a Warfarin és a Xarelto felírási és kiváltási hányada fordított irányban változik, a legdepriváltabb kvintilisben a hányad jóval alacsonyabb volt, mint a legkevésbé deprivált kvintilisben. A legmarkánsabb különbség az I. kvintilis és az V. kvintilis adatai között a Xarelto felírás és kiváltás esetén volt detektálható (6,22% vs 3,53% és 6,14% vs 3,87%).

Szignifikáns pozitív összefüggés volt azonosítható a Clopidogrel 100 főre (40-X éves) számolt felírási gyakorisága és a depriváció között. A a legmagasabb depriváltságú kvintilisben (V. kvintilis) 60,7%-kal volt magasabb a felírási gyakoriság, mint a legalacsonyabb depriváltságú kvintilisbe sorolt területeken. Hasonló eredmény volt a Syncumar esetében is (25,342 felírás/100 személy gyakorisággal a legdepriváltabb csoportban). A regressziós elemzés a Warfarin felírási gyakoriság esetében a deprivációt, mint szignifikáns, de nem lineáris meghatározó tényezőt azonosította, és nem jelzett összefüggést a Xarelto felírási gyakoriság és a depriváció között. Hasonló, de erősebb, pozitív összefüggés volt azonosítható a depriváció és a Clopidogrel, a Syncumar és a Warfarin kiváltási gyakorisága és a depriváció között és nem volt azonosítható összefüggés a Xarelto esetében.

Amennyiben a kiváltott vények számát hasonlítjuk az antitrombotikus hatóanyagok felírási számához, megállapítható, hogy a kiváltási arány emelkedett a depriváció mértékének emelkedésével, vagyis jobb compliance volt megfigyelhető az V. kvintilisben, mint az I. kvintilisben, és a legmagasabb kiváltási arány (függetlenül a hatóanyag típusától) minden esetben a legdepriváltabb járásokban volt megfigyelhető.

#### **5.3.4. A preventív medikációban azonosított anomália az ország egy magas halálozási kockázatú és kevésbé deprivált járási csoportjában**

Az ország észak-nyugati részén egy, a thromboembóliás betegségek miatti magas halálozási kockázatú (Standardizált Halálozási Hányados: 1,393) területi halmozódás figyelhető meg, holott ezen a területen – néhány kivétellel - kedvező társadalmi-gazdasági helyzetű járások találhatók. Ezen terület gyógyszerhasználati adatait elemezve megállapítható volt, hogy mind a felírási, mind a kiváltási arányok minden egyes hatóanyag esetében alacsonyabbak voltak az országos átlagoknál.

Ezzel ellentétben Magyarország keleti részén két magas depriváltságú és az országos átlagnál szignifikánsan kedvezőbb thromboembóliás betegségek miatti halálozással (Standardizált Halálozási Hányados: 0,747) jellemezhető megye is található. Megállapítható, hogy minden

egy hatóanyagra vonatkozóan a felírási, kiváltási gyakoriságok és a kiváltási arány szignifikánsan kedvezőbb, mint az észak-nyugati halálozási halmozódást mutató klaszter esetében, megközelítve vagy meghaladva az országos átlagot.

## 6. MEGBESZÉLÉS

### 6.1. *Megbeszélés*

Jelen kutatás során a társadalmi-gazdasági helyzet jellemzésére kifejlesztett DI alkalmazásával a kardiovaszkuláris betegségek okozta halálozás, valamint az ezek megelőzését célzó preventív medikáció deprivációval való kapcsolata került vizsgálatra. A DI egy összetett, több dimenziós index, mely mind a materiális, mind a szociális tényezőket magába foglalja. Vizsgálataink célja volt, hogy nemzetközi is hazai referenciák felhasználásával, Magyarországra is meghatározzunk egy a népesség társadalmi-gazdasági helyzetét települési szinten jellemző mutatót, valamint, hogy megvizsgáljuk, hogy az index alkalmazásával meghatározott egyenlőtlenségek milyen összefüggést mutatnak a magyar lakosság kardiovaszkuláris betegségek okozta korai felnőtt (25-64 éves) halálozásával.

Feladatul tűztük ki annak meghatározását is, hogy a szív-érrendszeri halálozás mutat-e összefüggést egyes preventív medikáció céljaira használt gyógyszercsoportok alkalmazásának területi egyenlőtlenségeivel, azaz összefüggésbe hozható-e a kardiovaszkuláris halálozás mértéke a preventív medikáció gyakorlatával.

A kifejlesztett index Magyarországon az első olyan többdimenziós, összetett mutató, mely település szintű elemzésre is használható, továbbá tanulmányunk az első olyan átfogó vizsgálat eredményeit összegzi, mely a társadalmi-gazdasági helyzet összefüggését elemezte a CVD-k prevalenciájával, az általuk okozott halálozással, valamint a vérnyomáscsökkentő és antitrombotikus hatóanyag tartalmú gyógyszerek felhasználásával. A vizsgálat jelentőségét tovább növeli, hogy hazánk egyike a közép-európai és délkelet-európai régió posztkommunista EU tagállamainak, melyek lakosságát a korai CVD mortalitás rendkívül magas relatív kockázata jellemzi.

A járási szintű kockázatelemzés eredményei szerint a szív-érrendszeri, ischaemiás, és cerebrovaszkuláris betegségek miatti korai halálozás kockázata a deprivációval szignifikáns összefüggést mutatott. A különböző szív-érrendszeri betegségek prevalenciája hasonló összefüggést mutatott, ugyanakkor a magasvérnyomás esetében drámaian kisebbek voltak a deprivációval összefüggésbe hozható egyenlőtlenségek. Míg a magasvérnyomás előfordulása csak 4%-kal haladta meg az országos átlagot a legdepriváltabb területeken, addig a krónikus ischaemiás szívbetegségek és a cerebrovaszkuláris betegségek előfordulása körülbelül 30%-kal, illetve 20%-kal magasabb volt az országos átlagnál. Ezen eredmények alapján megfontolandó és

elemzésre szorul az a feltételezés, hogy jelentős számú esetben a magasvérnyomás betegség szövődményeinek megnyilvánulásáig felismeretlen (rejtett) marad, azaz a hipertónia diagnózis a következményes betegség diagnózisával együtt születik meg. Ez az eredmény a magasvérnyomás szűrés fontosságára önmagában is felhívja a figyelmet.

Ezt a feltételezést támasztják alá azok az eredmények, melyek szerint a legdepriváltabb területeken az összes vérnyomáscsökkentő gyógyszerre vonatkozó felírások gyakorisága 7%-kal, míg a kiváltás gyakorisága 15%-kal haladta meg az országos átlagot. Az a tény, hogy valamennyi vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében magasabb a felírások gyakorisága azt jelezheti, hogy a hipertóniás betegek kisebb hányada kezelhető monoterápiával, azaz a vérnyomása szabályozásához a betegek nagyobb hányadának van szüksége egynél több vérnyomáscsökkentő gyógyszerre. A kiváltási arány magasabb szintje a deprivált régiókban azt is jelezheti, hogy a páciensek akkor vesznek igénybe orvosi tanácsot, amikor már a hipertóniás krízis tünetei jelentkeznek, vagy társuló betegségek együttes előfordulása (komorbiditás) esetén.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek felírási és kiváltási gyakorlata DI tercilisenként jelentősen eltér; bár a százalékban kifejezett különbségek viszonylag csekélynek tűnnek, a megfigyelések nagy száma miatt ezek statisztikailag erősen szignifikánsak. A depriváltabb területeken magasabb relatív felírási gyakoriság volt azonosítható az ACE-gátló, a béta-blokkoló és a kalciumcsatorna-blokkoló esetén, míg ezeken a területeket az ARB-felírás alacsonyabb relatív gyakorisága jellemezte. Az ARB-k reprezentációja a használt vérnyomáscsökkentő gyógyszerek között a társadalmi-gazdasági státusz javulásával nőtt. Ezek az eredmények egybeesnek a finnországi ambuláns körülmények között használt vérnyomáscsökkentő gyógyszerek típusára vonatkozó, regiszter alapú vizsgálat megfigyeléseivel, melyek szerint a magas jövedelmű páciensek nagyobb valószínűséggel használnak ARB-ket, míg az alacsony jövedelműek béta-blokkolókat és ACE-gátlókat.

A tiazidok és tiazid-típusú vegyületek vérnyomáscsökkentő hatásának felfedezése óta egyre több potenciális farmakológiai cél vált ismertté, és ezek az eredmények újabb és újabb vérnyomáscsökkentő gyógyszerek kifejlesztéséhez és alkalmazásához vezettek. Ennek a folyamatnak a mérföldkövei a multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatok, amelyeket nem csak néhány újonnan felfedezett gyógyszer klinikai vizsgálatára terveztek, hanem a CVD morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatásuk jellemzésére és összehasonlítására is. A nemrég befejeződött SPRINT tanulmány a mortalitás és a CVD események jelentős (25%-os és 30%-os) csökkenését mutatta ki a 120 Hgmm-es szisztolés vérnyomás célértékű csoportban (SPRINT Research Group, 2015). Nagy randomizált klinikai vizsgálatok erős bizonyítékot szolgáltatottak arra vonatkozóan, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelések jelentősen csökkentik az általános mortalitás kockázatát, különösen a szív- és érrendszeri betegségek, valamint a stroke és a szívkoszorúér-betegségek kockázatát. A vérnyomáscsökkentő kezelésnek, a CVD-események másodlagos megelőzésén túl, a klinikailag hipertóniásnak nem minősülő személyek körében az általános halálozásra gyakorolt hatásáról

közzétett vizsgálatok metaanalízisének eredménye alapján az a következtetés vonható le, hogy még a magas vérnyomás nélküli CVD klinikai kórtörténettel rendelkező betegek körében is a vérnyomáscsökkentő kezelés összefüggést mutat a stroke, a pangásos szívelégtelenség, az összetett CVD események, és az általános halálozás kockázatának csökkenésével.

A különböző típusú vérnyomáscsökkentő gyógyszerek eltérő hatékonyságot mutatnak a magasvérnyomás kezelésében. Amikor a perindopril, mint új ACE-gátló gyógyszert bevezették a stabil szívkoszorúér-betegségben szenvedő betegek körében - mint azt az EUROPA vizsgálat kimutatta - további 20%-os kockázatsökkenést eredményezett. A kutatócsoport arra a következtetésre jutott, hogy a perindopril-kezelés minden szívkoszorúér-betegségben szenvedő beteg esetén, az egyéb megelőző gyógyszereken felül, megfontolandó. Az Angiotenzin II receptor blokkolók (ARB-k) alkalmazását a kockázatsökkentés legújabb előrelépéseként értékelték az ONTARGET vizsgálat eredményei alapján, amelyben az ACE-gátló ramipril és az ARB telmisartant ugyanolyan hatékonyságúnak találták a szív- és érrendszeri betegségek miatti halálozás, a szívinfarktus, a stroke, és a szívelégtelenség megbetegedések miatti kórházi kezelések gyakoriságának csökkentésében. Újabb és újabb gyógyszerek felfedezése ellenére egy nagyszabású tanulmány keretében hasonlították össze a tiazid vízajtó (TD), ACE-gátlók, ARBk és kalcium-csatorna blokkoló (CCB) monoterápiák hatékonyságát a magasvérnyomás kezelésében egy 565 009 beteg bevonásával létrehozott kohorszon. A szerzők megállapították, hogy azon páciensek körében, akik TD-t szedtek kisebb volt a klinikai események kockázata, mint azon betegek esetében, akik ACE-gátlót, ARB-t és CCB-t szedtek. Ezek az eredmények indokolták teszik, hogy a TD-kat első vonalú monoterápiaként válasszák a magas vérnyomás kezelésében.

A TGH és a magas vérnyomás közötti kapcsolatról szóló publikációk gondosan megtervezett metaanalízisében Leng és munkatársai csak egyetlen publikációt tudtak azonosítani a közép-európai és a délkelet-európai régió országaiból, és még ennek a közlésnek sem volt számottevő érdeme. Ezt az egyetlen tanulmányt közép-szlovákiai felnőttek körében végezték, kis mintanagyságú, 100 vizsgálati személy (50 férfi és 50 nő) körében, amelyben csak 14 alacsony TGH-tel rendelkező résztvevőt azonosítottak; közöttük a magas vérnyomás ritkábbnak bizonyult, mint a magas TGH-tel rendelkező résztvevők csoportjában (n=15). A mintanagyságot tekintve ez az eredmény még akkor sem tekinthető jelentősnek, ha maguk a szerzők ugyanebben a tanulmányban nem számoltak volna be egy ellentmondásos eredményről; nevezetesen, amikor a csoportot iskolai végzettség szerint rétegezték, a hipertónia gyakoriságát a legalacsonyabb iskolai végzettségű csoportban találták a legmagasabbnak. A romák, az EU leghátrányosabb helyzetű etnikai népessége, esetében a közép-kelet- és dél-európai országokban a vizsgálatok nem mutattak ki jelentős különbségeket a magas vérnyomás prevalenciájában az általános populáció körében tapasztalt prevalenciához viszonyítva Szlovákiában és Magyarországon, de a magasvérnyomás előfordulása a Beás roma populációban a Horvátország népességénél észlelnél

lényegesen alacsonyabb volt. Csak egyetlen, szlovák közlés említi a magasvérnyomás nagyobb gyakoriságát a romák körében, mint az általános populációban.

A négy preventív antotrombotikus gyógyszer közül a Syncumar felírások kiváltási aránya volt a legmagasabb, 76,24%, míg a clopidogrel kiváltási aránya volt a legalacsonyabb, csak 54,4%. Ezeknek a gyógyszereknek a felírási gyakorisága (a Xarelto kivételével) pozitív összefüggést mutatott a deprivációval. Függetlenül a gyógyszer típusától, a depriváció emelkedésével a kiváltási arány is emelkedett. Megjegyzendő azonban, hogy a thromboembóliás megbetegedések miatti halálozás és a felírási/kiváltási mutatók területi eloszlása közötti kapcsolat nem tűnt konzekvensnek. Az ország északnyugati részén azonosíthatóak voltak olyan thromboembóliás betegségek miatti magas halálozási kockázatú területek, melyek főként a legmagasabb társadalmi-gazdasági teljesítményű megyékből álltak, ahol az egyes gyógyszerekre vonatkozó felírási és kiváltási gyakoriság kedvezőtlenebb volt, mint az országos átlag. Ezzel szemben Kelet-Magyarországon, két, az országos átlagnál lényegesen kedvezőbb halálozású, deprivált megye esetében lényegesen magasabb felírási és kiváltási gyakoriság volt megfigyelhető, mint az északnyugati klaszter esetében. Ezeknek az eltéréseknek az okai a tanulmány keretei között nem határozhatóak meg pontosan. E váratlan egyenlőtlenségek hátterét egy az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférést és az egészségügyi szolgáltatások minőségét elemző vizsgálat lenne képes – legalábbis részben – feltárni. Magyarországon 36 stroke ellátó egység van, amelyek teljesítményét az elvégzett trombolízisek aránya alapján értékeli (az országos arány 13%). Az észak-nyugati klaszterben csak egyetlen stroke egység (Veszprém) teljesítette túl (14%) az országos átlagot, de teljesítménye így is elmarad a keleti klaszter lakosságának egészségügyi ellátásáért felelős budapesti és debreceni központok teljesítményétől, ahol jelentősen kedvezőbb a thromboembóliás megbetegedések halálozási aránya is és jobb a prevenció célú gyógyszerekkel való ellátottság is. Az egészségügyi ellátás hiányossága az északnyugati klaszterben (legalább is részben) a humán erőforrás hiányával magyarázható, amelyet Magyarország EU-csatlakozása után az orvosok megnövekedett külföldi munkavállalása, és következésképpen az ellátórendszerben az orvosok hiánya okoz. Az ország északnyugati részén élő orvosok jelentős része osztrák egészségügyi intézményekben dolgozik, különösen a határos Burgenland tartományban, ahol egyes kórházakban az ingázó magyar orvosok aránya eléri a 23%-ot. Ez a tény a COVID-19 pandémiával kapcsolatban vált ismertté.

Eredményeinkkel összhangban számos vizsgálat számolt be a nem megfelelő véralvadást gátló kezeléssel és annak a társadalmi-gazdasági helyzettel való kapcsolatáról. A felírási gyakoriság ritkább volt idősebb korban és az Európán kívüli vagy más skandináv országokban született betegeknél, mint a Svédországban született betegeknél. Az egyetemi végzettség és a magasabb jövedelem is nagyobb gyakoriságú orális antikoaguláns recept felírásával társult.

Egy, az olasz földrajzi makrorégiók (Észak- és Közép-, Dél-Olaszország) szerint végzett elemzésben, a nonvalvuláris pitvarfibrillációval diagnosztizált betegek gyógyszeres kezelését vizsgálva megállapították, hogy a társadalmi-gazdasági helyzet jelentősen befolyásolja a

gyógyszer-adherenciát. Regionális különbségeket találtak a gyógyszerfelírások tekintetében is. Magas kockázatú betegeknek orális véralvadásgátlókat nagyobb valószínűséggel írtak fel Észak- és Közép-Olaszországban, mint a magas kockázatú dél-olasz betegeknek. Ezenkívül a gyógyszeres kezelés észak-déli irányú fokozatos csökkenését is kimutatták.

Egy review 47 cikk alapján elemezte a vizsgált betegek antikoaguláns terápiával kapcsolatos elvárásait és terápiahűségét. A terápiahűség öt, egymással kölcsönhatásban lévő dimenzióját azonosították: a beteggel kapcsolatos tényezőket, a terápiával kapcsolatos tényezőket, az állapothoz kapcsolódó tényezőket, az egészségügyi rendszer tényezőit és a társadalmi-gazdasági tényezőket. Összességében a vizsgálatba vont tanulmányok egyötöde azt elemezte, hogy a betegek társadalmi-gazdasági hátterének milyen hatása van a warfarin terápia megítélésére és a terápiás protokoll betartására. A warfarinnal kezelt betegek nehezedő pénzügyi terhek az egészségügyi szolgáltatás költségeitől függttek, valamint attól, hogy a gyógyszereket milyen mértékben támogatják a kormányok vagy biztosítótársaságok. A warfarin kezeléssel kapcsolatban csak két vizsgálat állapította meg, hogy a betegek kis részét pénzügyileg megterhelte a kezeléssel kapcsolatos költségek.

Magyarországon az antitrombotikumok – beleértve a magasabb költségű Xarelto-t is – nagyobb kiváltási aránya a hátrányos helyzetű területeken a közgyógyellátáshoz való széleskörű hozzáféréssel magyarázható. Az orális antikoagulánsok hatékonysága kritikusan függ attól, hogy a betegek betartják-e a terápiás utasításokat. Lee és munkatársai hangsúlyozták, hogy jelentős szerepet játszik a kockázat csökkentésben a terápiahűség elősegítése, különösen az alacsony jövedelmű CVD-ben szenvedő betegek esetében.

Az "alacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzet alacsonyabb terápiahűséggel jár" vélekedéssel ellentétben tanulmányunk azt mutatja, hogy összetettebb kapcsolat áll fenn a társadalmi-gazdasági tényezők és a terápia-adherencia között. A terápiás ajánlások követésének hiánya az egészségügyi kiadások és a társadalmi egyenlőtlenségek összefüggő hálózatában valósul meg. A magyar kormány által bevezetett, az egészségmagatartást célzó politikákon (az "egészségtelen" élelmiszerekre, mint például az édesített, sós és zsíros termékekre, kivetett új adókon és a dohányzásellenes jogszabályokon) túl szükség van az egészségügyi szolgáltatások igénybevétele terén mutatkozó egyenlőtlenségek kedvező változását elősegítő intézkedésekre is. A pénzügyi ösztönzők például hatékony eszközök lehetnek a deprivációhoz kapcsolódó klinikai ellátás terén mutatkozó egyenlőtlenségek csökkentésében. Ezenkívül feltételezhető, hogy bizonyos klaszterekben a szolgáltatásnyújtás és/vagy az egészségügyi szolgáltatásokhoz való hozzáférés szintjén alapvető problémák vannak, tekintettel arra, hogy alacsony felírási és kiváltási arány magas társadalmi-gazdasági helyzet mellett fordul elő.

## 6.2. *Javaslatok*

A Magyarország egészére meghatározott település alapú DI népegészségügyi vizsgálatokban történő alkalmazásra alkalmas. Egyrészt felhasználható az egészségi állapot mutatóinak térbeli elrendeződését feltáró vizsgálatokban, másrészt népegészségügyi és környezet-egészségügyi vizsgálatokban - a potenciális torzító hatás kivédésére - kategorikus kovariánsként alkalmazható a társadalmi-gazdasági státuszra korrigált többszintű, rétegzett statisztikai modellekben, mely által lehetővé válik egyéb kockázati tényezők és az általuk okozott kockázat társadalmi-gazdasági státusztól független összefüggéseinek vizsgálata is.

Eredményeink ismételten ráirányították a figyelmet arra a tényre, miszerint a társadalmi-gazdasági tényezőkből adódó egyenlőtlenségek az egészségi állapot jellemzőinek területi egyenlőtlenségeiben tükröződhetnek. Ezek az eredmények felhasználhatók a megelőzési stratégiák kidolgozásában vagy az egészségügyi egyenlőtlenségek csökkentését célzó helyi egészségfejlesztési programok tervezésében, összhangban az egészségügyi és fogyasztóvédelmi stratégiával és az EU által javasolt cselekvési programmal. Mindezek ismerete elengedhetetlen a célzott beavatkozások tervezéséhez, de a vizsgálat a népegészségügyi programok kapcsán az össztársadalmi elkötelezettség, támogatottság alapvető jelentőségére is felhívja a figyelmet.

A DI kidolgozása és felhasználása hozzájárul a keringési rendszer betegségei miatti korai halálozás társadalmi és térbeli egyenlőtlenségeinek feltárásához és e jelentős népegészségügyi probléma jobb megértéséhez. Lehetőséget kínál átgondolni az ilyen egyenlőtlenségek kezelésének lehetséges módjait. A tanulmány felhívja a figyelmet az állami felelősségvállalás fontosságára az egészségi állapot egyenlőtlenségeinek megismerésében, vizsgálatában és enyhítésében.

A jövőben különös figyelmet kell fordítani az egészségügyi rendszer tényezőinek tanulmányozására is. Információkat kell gyűjteni mindazon tényezőkről, melyek befolyásolhatják a betegek gyógyszer-adherenciáját, hogy értelmezni és korrigálni tudjuk az alacsony relatív kiváltási arányokat. Így például érdemes gyógyszerenként vizsgálni és figyelembe venni az egyes gyógyszerek térítési díját, vagy a lakosság körében az egyes hatóanyagokkal szemben fennálló véleményeket, illetve az orvos szakmai információjának meglétét, változását. Összességében megállapítható, hogy a halálozás térbeli eloszlási mintázatának elemzése a vonatkozó preventív medikációval összefüggésben olyan populációk azonosítását is lehetővé teszi, amelyek esetében feltételezhető, hogy nem részesülnek megfelelő kezelésben, beleértve a preventív medikációt is. Összességében a térinformatikai elemzés hozzájárulhat az egészségügyi szolgáltatások hiányosságainak azonosításához, s ezáltal a megelőzhető és elkerülhető halálozás csökkentéséhez.

## 7. KIEMELT MEGÁLLAPÍTÁSOK

A Magyarország egészére, települési felbontásban meghatározott, terület alapú DI népegészségügyi vizsgálatokban történő alkalmazásra kiválóan használható.

Eredményeink ráirányították a figyelmet és további evidenciát szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a társadalmi-gazdasági tényezők által meghatározott egyenlőtlenségek az egészségi állapot jellemzőinek területi egyenlőtlenségeiben is tükröződhetnek.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek felírása és kiváltása jelentősen különbözik DI tercilisenként; bár a százalékban kifejezett különbségek csekélynek tűnnek, a megfigyelések nagy száma miatt statisztikailag mégis erősen szignifikánsak. A depriváltabb területeken magasabb relatív felírási gyakoriság volt azonosítható az ACE-gátló, a béta-blokkoló és a kalciumcsatorna-blokkoló antihipertenzívumok esetén, míg ezeket a területeket alacsonyabb relatív ARB-felírás gyakoriság jellemezte. Az ARB-k reprezentációja a használt vérnyomáscsökkentő gyógyszerek között a társadalmi-gazdasági státusz emelkedésével nőtt.

A négy preventív antitrombotikus gyógyszer közül a Syncumar kiváltási aránya volt a legmagasabb, 76,24%, míg a clopidogrel kiváltási aránya volt a legalacsonyabb, csak 54,4%. Ezeknek a gyógyszereknek a felírási gyakorisága (a Xarelto kivételével) pozitív összefüggést mutatott a deprivációval. Függetlenül a gyógyszer típusától, a depriváció mélyülésével a kiváltási arány is emelkedett. A thromboembóliás megbetegedések miatti halálozás és a felírási/kiváltási mutatók területi eloszlása közötti kapcsolat azonban nem konzekvens. Az ország északnyugati részén, a legjobb társadalmi-gazdasági helyzetű megyékben magas tromboembóliás betegségek miatti halálozási kockázat volt kimutatható, ami az országos átlagnál lényegesen kedvezőtlenebb gyógyszer-felírási és -kiváltási gyakorisággal társult. Ezzel szemben Kelet-Magyarországon, két, az országos átlagnál depriváltabb megyében lényegesen kedvezőbb halálozási kockázat és magasabb gyógyszer-felírási és -kiváltási gyakoriság volt megállapítható, mint az észak-nyugati klaszter esetén.

A jövőben különös figyelmet kell fordítani az egészségügyi rendszer tényezőinek tanulmányozására is. Információkat kell gyűjteni mindazon tényezőkről, melyek befolyásolhatják a betegek gyógyszer-adherenciáját, hogy értelmezni és korrigálni tudjuk az alacsony relatív kiváltási arányokat.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS/SUMMARY

Mára a szív- és érrendszeri betegségek (CVD-k) okozta halálozás folyamatosan csökken, ennek ellenére hazánkban a korai halálozás relatív kockázata még így is rendkívül kedvezőtlen, közel

háromszoros az EU15 országok átlagának. A CVD-k okozta halálozás megelőzésében (de legalább is késleltetésében) az életmódot befolyásoló intervencióknak kiemelt szerepe van, de ezek mellett jelentős előnyök származhatnak a preventív medikáció alkalmazásából is. CVD-k tekintetében az antihipertenzív és az antitrombotikus preventív medikáció kitétetett jelentőséggel bír.

A társadalmi-gazdasági helyzet, nemcsak a CVD mortalitást/morbiditást, hanem a megelőzést, a preventív medikációt is jelentősen befolyásolja. Így került kutatásunk középpontjába a CVD-k miatti halálozás térbeli egyenlőtlenségein túlmenően, a kifejlesztett, területi alapú Deprivációs Index (DI) és a CVD-k miatti mortalitás/morbiditás, valamint a megelőzést célzó gyógyszerhasználat közötti összefüggés vizsgálata.

Kutatási eredményeink szerint szignifikáns, pozitív összefüggés volt a depriváció, valamint a keringési rendszer betegségei, az ischaemiás szívbetegségek, a cerebrovasculáris betegségek és a magasvérnyomás miatti korai halálozás/prevalencia között. A depriváltabb területeken magasabb volt a relatív felírási gyakoriság az ACE-gátló, a béta-blokkoló és a kalciumcsatorna-blokkoló antihipertenzívumok esetén, míg ezeket a területeket alacsonyabb relatív ARB-felírás gyakoriság jellemezte. Az ARB-k reprezentációja a használt vérnyomáscsökkentő gyógyszerek között a társadalmi-gazdasági státusz emelkedésével nőtt. A kiváltási arány ugyanakkor a depriváció mélyülésével javult, vagyis minden hatóanyag esetében a legdepriváltabb csoportban volt a legmagasabb a kiváltási arány.

A DI alapján kvintilisekbe osztott járási csoportok szerinti regressziós elemzés alapján a depriváció szignifikáns, nem lineáris összefüggést mutató determinánsa a thromboembóliás betegségek miatti halálozásnak. Szignifikáns pozitív összefüggés volt azonosítható – a Xarelto kivételével- az antithrombotikumok felírási, kiváltási gyakorisága és a depriváció között. A kiváltási arány valamennyi hatóanyag estén emelkedett a depriváció mértékének emelkedésével. A thromboembóliás megbetegedések miatti halálozás és a felírási/kiváltási mutatók területi eloszlása közötti kapcsolat azonban nem konzekvens. Az északnyugati területen, a kevésbé deprivált megyékben a tromboembóliás betegségek miatti halálozási kockázat magasabb volt, s ez az országos átlagnál jóval kedvezőtlenebb gyógyszer-felírási/-kiváltási gyakorisággal társult. Ezzel szemben, Kelet-Magyarországon, két, depriváltabb lakosságú megyét, alacsonyabb halálozási kockázat és magasabb gyógyszer-felírási/-kiváltási gyakoriság jellemezett, mint az észak-nyugati klasztert.

Összességében megállapítható, hogy a halálozás térbeli eloszlási mintázatának elemzése a vonatkozó preventív medikációval összefüggésben olyan populációk azonosítását is lehetővé teszi, amelyek esetében feltételezhető, hogy nem részesülnek megfelelő kezelésben, beleértve a preventív medikációt is.



Nyilvántartási szám: DEENK/118/2021.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Juhász Attila  
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Juhász, A.**, Nagy, C., Varga, O., Boruzs, K., Csernoch, M., Szabó, Z., Ádány, R.: Antithrombotic Preventive Medication Prescription Redemption and Socioeconomic Status in Hungary in 2016: A Cross-Sectional Study.  
*Int. J. Environ. Res. Public Health.* 17 (18), 1-16, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17186855>  
IF: 2.849 (2019)
2. Boruzs, K., **Juhász, A.**, Nagy, C., Szabó, Z., Jakovljevic, M., Bíró, K., Ádány, R.: High Inequalities Associated With Socioeconomic Deprivation in Cardiovascular Disease Burden and Antihypertensive Medication in Hungary.  
*Front. Pharmacol.* 9, 1-14, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00839>  
IF: 3.845
3. **Juhász, A.**, Nagy, C., Páldy, A., Beale, L.: Development of a Deprivation Index and its relation to premature mortality due to diseases of the circulatory system in Hungary, 1998-2004.  
*Soc. Sci. Med.* 70 (9), 1342-1349, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.01.024>  
IF: 2.742

### További közlemények

4. Deák, M. S., Csató, G., Pápai, G., Dombrádi, V., Nagy, A. C., Nagy, C., **Juhász, A.**, Bíró, K.: Investigating the Geographic Disparities of Amenable Mortality and Related Ambulance Services in Hungary.  
*Int. J. Environ. Res. Public Health.* 18 (3), 1-8, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18031065>  
IF: 2.849 (2019)





5. Nagy, C., **Juhász, A.**, Plikó, P., Diószegi, J., Paragh, G., Szabó, Z., Varga, O., Ádány, R.:  
Preventive Metformin Monotherapy Medication Prescription, Redemption and Socioeconomic  
Status in Hungary in 2018-2019: A Cross-Sectional Study.  
*Int. J. Environ. Res. Public Health.* 18 (5), 1-10, 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052206>  
IF: 2.849 (2019)
6. **Juhász, A.**, Nagy, C., Lomen, M., Nagy, A. C., Papp, Z., Gál, V., Oroszi, B.: A Népegészségügyi  
Elemzési Központ Információs Rendszere (NEKIR), 2020.  
*Egészségtudomány.* 64 (3), 51-83, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.29179/EgTud.2020.3.51-84>
7. Röst, G., Bartha, F., Bogya, N., Boldog, P., Dénes, A., Ferenci, T., Horváth, K., **Juhász, A.**, Nagy,  
C., Tekeli, T., Vizi, Z., Oroszi, B.: Early Phase of the COVID-19 Outbreak in Hungary and  
Post-Lockdown Scenarios.  
*Viruses-Basel.* 12 (7), 1-30, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/v12070708>  
IF: 3.816 (2019)
8. Jakab, Z., Garami, M., Bartyik, K., Csóka, M., Erdélyi, D., Hauser, P., **Juhász, A.**, Kelemen, Á.,  
Kriván, G., Masát, P., Müller, J., Nagy, C., Péter, G., Rényi, I., Szegedi, I., Vojcek, Á.,  
Zombori, M., Bárdi, E., Kovács, G.: Late mortality in survivors of childhood cancer in  
Hungary.  
*Sci. Rep.* 10, 1-9, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67444-1>  
IF: 3.998 (2019)
9. Papp, M., Kőrösi, L., Sándor, J., Nagy, C., **Juhász, A.**, Ádány, R.: Workforce crisis in primary  
healthcare worldwide: Hungarian example in a longitudinal follow-up study.  
*BMJ Open.* 2019, 1-11, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024957>  
IF: 2.496
10. Ádány, R., **Juhász, A.**, Nagy, C.: A rosszindulatú daganatos betegségek morbiditási és  
mortalitási kockázatának eloszlása hazánkban a deprivációval összefüggésben.  
*Magyar Belorv. Arch.* 71 (5), 244-256, 2018.
11. Boruzs, K., **Juhász, A.**, Nagy, C., Ádány, R., Bíró, K.: A sztatín használat és a társadalmi-  
gazdasági státusz kapcsolata Magyarországon = Relationship between statin utilization and  
socioeconomic deprivation in Hungary.  
*Népegészségügy.* 96 (1), 59-68, 2018.





12. Jakab, Z., **Juhász, A.**, Nagy, C., Schuler, D., Garami, M., Hungarian Paediatric Haemato-  
Oncology Network: Trends and territorial inequalities of incidence and survival of childhood  
leukaemia and their relations to socioeconomic status in Hungary, 1971-2015.  
*Eur. J. Cancer Prev.* 26, S183-S190, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000386>  
IF: 2.886
13. Boruzs, K., **Juhász, A.**, Nagy, C., Ádány, R., Bíró, K.: Relationship between statin utilization and  
socioeconomic deprivation in Hungary.  
*Front. Pharmacol.* 7 (66), [1-9], 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.00066>  
IF: 4.4
14. Nagy, C., **Juhász, A.**, Papp, Z., Beale, L.: Hierarchical spatio-temporal mapping of premature  
mortality due to alcoholic liver disease in Hungary, 2005-2010.  
*Eur. J. Public Health.* 24 (5), 827-833, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckt169>  
IF: 2.591
15. Zöldi, V., **Juhász, A.**, Nagy, C., Papp, Z., Egyed, L.: Tick-Borne Encephalitis and Lyme Disease  
in Hungary: the Epidemiological Situation Between 1998 and 2008.  
*Vector-Borne Zoonotic Dis.* 13 (4), 256-265, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2011.0905>  
IF: 2.531
16. Nagy, C., **Juhász, A.**, Beale, L., Páldy, A.: Mortality amenable to health care and its relation to  
socio-economic status in Hungary, 2004-08.  
*Eur. J. Public Health.* 22 (5), 620-624, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckr143>  
IF: 2.516
17. Nagy, C., **Juhász, A.**, Papp, Z., Páldy, A.: Az alkoholos májbetegségek és májsugor miatti korai  
halálozás halmozódásának tér- és időbeli vizsgálata Magyarországon, 1996-2007 - (Klaszter-  
vizsgálat).  
*Népegészségügy.* 89 (1), 5-13, 2011.
18. Kovács, A., Nagy, C., **Juhász, A.**, Papp, Z.: Territorial inequalities in premature mortality in  
Józsefváros (district VIII. of Capital City Budapest), 2006-2008 (level of blocks of flat).  
*New Medicine.* 2011 (3), 99-102, 2011.
19. **Juhász, A.**, Nagy, C., Páldy, A., Kásler, M.: A társadalmi-gazdasági helyzet és a jelentősebb  
rosszindulatú daganatok incidenciájának összefüggései Magyarországon, 2003-2008.  
*Népegészségügy.* 88 (4), 320-330, 2010.
20. Nagy, C., **Juhász, A.**, Páldy, A.: Az egészségügyi ellátáshoz köthető halálozás alakulása  
Magyarországon és a központi régióban, 1996-2006.  
*Lege Artis Med.* 20 (11), 747-755, 2010.





21. **Juhász, A., Nagy, C., Páldy, A.:** A magyar lakosság társadalmi-gazdasági státusz index alapján meghatározott helyzete és a korai halálózása közötti összefüggés, 1998-2004.  
*Népegészségügy. 87 (3), 195-203, 2009.*

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 40,368**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
9,436**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.03.26.



## 9. TÁRGYSZAVAK

társadalmi-gazdasági helyzet, depriváció, egészségyenlőtlenség, kardiovaszkuláris halálozás, preventív medikáció, antihipertenzívumok, antikoagulánsok, felírás, kiváltás

## 10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Sok köszönettel tartozom Nagy Csillának, kollégámnak, barátomnak, mert csak vele sikerülhetett mindez.

Szeretném kifejezni hálámat a témavezetőmnek prof. Ádány Róza tanárnőnek, a bizalmáért, támogatásáért, valamint a doktori munkám során nyújtott segítségéért és útmutatásáért.

Köszönet Páldy Annának a lehetőségért, hogy részt vehettem az euroheis projektben. Hálás köszönettel tartozom Linda Beale-nek a munkánk kezdetén nyújtott segítségéért és támogatásáért.

Köszönöm Koós Zoltánnának és Oláh Zsuzsannának minden technikai segítségüket és türelmüket az adminisztratív ügyintézés során. Szeretném továbbá köszönetemet kifejezni valamennyi a publikációkban részt vevő kollégának.