

# A gyógyszereszedési attitűd jelentősége a lipidszintcsökkentő kezelésben

## Beteg-együtműködés: perzisztencia és compliance

Nagy László

A statinokkal végzett kontrollált klinikai vizsgálatok bizonyítékkal szolgáltak a tekintetben, hogy az LDL-koleszterin-szint agresszív csökkentése javítja az ischaemiás szívbetegség mortalitását. A kezelt betegek mintegy 40%-a éri el a koleszterin-célértéket. A gyógyszereszedési utasítások napi betartása (compliance) és a gyógyszer hosszú távú szedésének (perzisztencia) biztosítása kulcsfontosságú a súlyos szövődmények elkerülésében; a betegek hosszabb távon csak gyógyszereik mintegy 50%-át szedik be az orvosi javaslatnak megfelelően.

A gyógyszeres terápiaival való általános rossz együtműködés (compliance és perzisztencia) azt eredményezi, hogy a valós élet körülményei között nem észlelhető a klinikai vizsgálatokban jelentkező morbiditás-mortalitás csökkenés. Azoknál a betegeknél, akik rendszertelenül, rossz compliance-szel (<80%) szedik gyógyszereiket, a vizsgálatok szerint csak minimális egészségnyereség jelentkezik, és jelentősen romlik a kezelések költséghatékonysága.

Azon betegek esetében, akik rossz perzisztenciájuk miatt a klinikai végpontokban megnyilvánuló előnyök megjelenése előtt (PVD) hagyják abba kezelésüket, elvesz a gyógykezelésükre fordított erőforrás. Az együtt szedett gyógyszerek számának emelkedésével romlik mind a compliance, mind a perzisztencia. Mivel a beteg-együtműködést javító programok kevesebb mint 50%-a sikeres, célszerű, hogy már a gyógyszerválasztáskor a várható compliance, illetve perzisztencia és a betegjellemzők figyelembevételével hozzuk meg terápiás döntésünket.

A fix dóziszú kombinációs kezelések szélesebb körű alkalmazásával jelentősen javítható azon betegek kezelésének hatékonysága, akik több gyógyszert szednek és állapotuk érélyes vérnyomás- vagy LDL-koleszterin-szint-csökkentést igényel.

**compliance, perzisztencia,  
fix kombináció, statin**

**THE IMPORTANCE OF ATTITUDES TO  
MEDICATION IN LIPID-LOWERING THERAPY  
PATIENT CO-OPERATION  
– PERSISTENCE AND COMPLIANCE**

Controlled clinical studies on statins have produced evidence that the aggressive lowering of LDL-cholesterol (LDL-C) level reduces the mortality rate of ischaemic heart disease. About 40% of treated patients achieve the cholesterol target level. The observance of medication instructions on a daily basis (compliance) and willingness for long-term taking of the drug (persistence) are crucially important to avoid severe complications. In the long term, patients take only about 50% of their medicines according to the instructions.

As a result of the generally poor compliance and persistence in taking the medications, the decrease in morbidity and mortality observed in clinical studies do not occur under real-life conditions. Patients with poor compliance (<80%) will experience only a minimal health benefit and the cost-effectiveness of the therapy will markedly decrease.

For patients with poor persistence who discontinue their treatment before benefits at the clinical endpoints could manifest, the resources invested into the therapy will be lost. Both compliance and persistence deteriorate as the number of concurrently taken medicines increases. Since less than 50% of the programmes aimed at improving patient co-operation are successful, therapeutic decisions should preferably be made by taking into consideration the expected compliance/persistence already at the time of choosing the medication.

By widening the use of fixed-dose combination therapies, the efficiency of treatment can substantially be increased in patients who concurrently take several medicines and require aggressive lowering of blood pressure or LDL-C level.

**compliance, persistence,  
fix-combo, statin**

dr. Nagy László (levelezési cím/correspondence): MSD Magyarország Kft.  
H-1126 Budapest, Alkotás u. 50.

Érkezett: 2007. április 25. Elfogadva: 2007. június 12.

A statinokkal végzett kontrollált klinikai vizsgálatok nagyszámú és meggyőző bizonyítékkal szolgáltak a tekintetben, hogy az LDL-koleszterin-szint agresszív csökkentése számottevően mérsékelte az ischaemiás szívbetegség morbiditását és mortalitását mind a primer, mind a szekunder prevenció körülményei között (1).

A terápiás lehetőségeket illetően alkalmazhatunk statin-monoterápiát, válthatjuk az alkalmazott statinkezelést, valamint kiegészíthetjük a beteg kezelését más hatásmechanizmusú koleszterinszint-csökkentő gyógyszerrel. A terápiás cél a nemzetközi és hazai ajánlásokban megfogalmazott LDL-koleszterin-célértékek elérése; ehhez a szekunder prevencióban részesülő betegek esetén az LDL-koleszterin-szint mintegy 50%-os csökkentése is szükségessé válhat (2).

A 2004-ben végzett európai retrospektív REALITY vizsgálat adatai szerint a betegek mintegy 40%-a érte el a koleszterin-célértéket (3). A 440 magyarországi beteg adatait feldolgozva, átlagosan 22%-os koleszterinszint-csökkenés mellett a betegeknek csak 26%-a érte el a fenti célértéket; a betegek több mint 50%-ánál több mint 35% csökkentésre lett volna szükség a célérték eléréséhez (4). Számos ok szolgálhat a terápiás résnek (treatment gap) nevezett jelenség magyarázatául. Ezek közül kiemelhetjük az elfogadott, relatíve egyszerű protokollok hiányát, a kis hatáserősségű statinok nem megfelelő használatát, a betegek nem megfelelő orvosi utánpótlását, valamint a

betegek gyógyszereszedéssel kapcsolatos rossz együttműködését.

A betegek orvoskapcsolaton keresztül realizálódó, gyógyszereszedéssel kapcsolatos együttműködése alapvetően meghatározza a gyógyszerek – a mindennapi élet körülményei között biztosított – hatékonyságát (effectiveness). A gyógyszereszedési utasítások betartá-

sa (compliance) és a gyógyszer hosszú távú szedésének (perzisztencia) biztosítása kulcsfontosságú a súlyos szövődményekkel járó krónikus betegségek kezelésében, a megcélzott morbiditási és mortalitási mutatók elérésében.

Közleményemben a cardiovascularis, elsősorban a lipidszintcsökkentő gyógyszerek szedésével kapcsolatos beteg-együttműködés hatásait és következményeit szeretném az egészséggazdaság szempontrendszerén keresztül elemezni, valamint megvizsgálni, hogy mennyiben segítheti a fix kombinációs kezelés szélesebb körű alkalmazása a jobb compliance és perzisztencia elérését.

## Alapfogalmak, dilemmák

Annak ellenére, hogy az utóbbi öt évben 4970 olyan publikáció jelent meg, amely mint kulcsszót tartalmazta a „compliance or persistence or adherence” megjelölést a címben, a gyógyszereszedéssel kapcsolatos együttműködés meghatározására és egzakt leírására használt alapfogalmak használata nem egységes, a publikált adatok értelmezése és összehasonlítása számos nehézséget vet fel. Dolgozatomban az ISPOR (International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research) nevezékτανát használom, mivel véleményem szerint a fenti klasszifikáció különíti el leginkább a gyógyszereszedés két legfontosabb aspektusát, a perzisztenciát és a compliance-t (5).

## Compliance

A compliance (a fogalmak keverésének elkerülésére a közleményben az angol megnevezés szerepel – *a szerk.*) a gyógyszereszedés pontosságáról ad felvilágosítást. A compliance annak a mérőszáma, hogy a beteg a vizsgált intervallumban az előírásnak megfelelően a neki felírt gyógyszer hány százalékát szedi be. Meghatározására több mérőszámot is alkalmazhatunk:

1. medication possession ratio (MPR): a vényre felírt napi adagok száma/a következő vénykiváltásig eltelt idő napokban;

2. continuous measure of adherence (CMA): az MPR meghatározása több egymást követő felírás során;

3. proportion of days covered (PDC): a kezelt napok száma/a kezelés elméleti hossza napokban;

4. continuous measure of medication gaps (CMG): a ki nem váltásból adódó „résnapok”/kiváltásig eltelt idő napokban.

A betegeket akkor tekintjük együttműködőnek, amennyiben a compliance értéke 80% felett van (1. ábra).

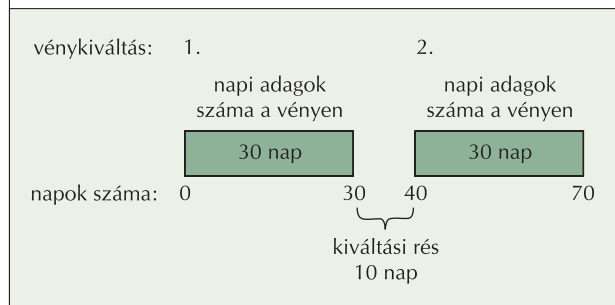
A compliance mérésére több direkt, illetve indirekt módszer is létezik. A legpontosabbak a direkt módszerek; ezek közül leginkább a mikroprocesszorral ellátott gyógyszerdobozok használatosak: ezzel a módszerrel nemcsak az ellenőrizhető, hogy bevette-e a beteg a gyógyszerét, hanem az is, hogy milyen időpontban. A compliance mérésének leggyakoribb módja az indirekt

A compliance annak a mérőszáma, hogy a beteg a vizsgált intervallumban az előírásnak megfelelően a neki felírt gyógyszer hány százalékát szedi be.

### 1. ÁBRA

A compliance és mérése.

A használt mérőszámok: MPR: kiadott napi adagok száma/vénykiváltások között eltelt idő=30/40=75%; PDC: kezelt napok száma/kezelés elméleti hossza napokban=30/40=75%; CMG: résnapok száma/vénykiváltások között eltelt idő=10/40=25%



módszer, a retrospektív vényadatbázisok utólagos elemzése, annak minden előnyével és hátrányával.

A compliance mérőszáma relatíve nagy hasonlóságot mutat különféle betegségekben és gyógyszerek alkalmazása esetén. Cramer vizsgálatai szerint a compliance legpontosabb meghatározására szolgáló elektronikus eszközök alkalmazásával a betegek gyógyszereik 70-80%-át szedik az orvos utasításának megfelelően. A betegek egyrészt maguk is igen gyakran csökkentik a javasolt gyógyszereik adagját, másrészt feledékenységből a javasolt adagból többet vagy kevesebbet szednek be a monitorozás időszaka alatt (6). A betegség súlyossága általában nem befolyásolja, míg a napi többszöri gyógyszeresedés jelentősen rontja a compliance mértékét (7) (1. táblázat).

## Perzisztencia

A perzisztencia a gyógyszeresedés minőségének idődimenzió-mutatója. Annak a mérőszáma, hogy a betegek hány százaléka szedi folyamatosan a neki felírt gyógyszert egy vizsgált intervallumban vagy adott időpontban.

Meghatározására több módszer lehetséges:

- a gyógyszeresedés napjainak összessége a kezelés javaslatától a kezelés abbahagyásáig,
- meghatározott időpontban a még kezelésben részesülő betegek százalékos aránya,
- a gyógyszerfelírás, illetve a gyógyszerkiváltás folyamatos monitorozása.

A perzisztencia vizsgálatára legalkalmasabb a gyógyszeresedés abbahagyásának Kaplan–Meier-analízise (2. ábra) (8).

A perzisztencia igen nagy különbségeket mutat, függ a vizsgált betegségtől, a betegektől és az alkalmazott gyógyszerektől (9) (2. táblázat).

## A compliance és a perzisztencia összefüggése

A compliance és a perzisztencia meghatározásában alapvető fontosságú a kezelési rés (treatment gap) időtartamának megválasztása. Ha két vénykiváltás között a kezelési rés –  $2 \times 30$  nap havi gyógyszerfelírást feltételezve – több mint 60 nap, akkor a konvenciók szerint a gyógyszeresedést abbahagyottnak kell tekintenünk. Sajátos kérdésként vetül fel az úgynevezett „drug holiday”, amikor a beteg önhatalmúan vagy orvosával konzultálva egy bizonyos időre felfüggeszti krónikus gyógyszerének szedését. E fenti gyakorlat – kevés kivétellel – nem helyeselhető, amennyiben a beteg jól be van állítva és nincsenek gyógyszeresedés okozta mellékhatások. Megfigyelték, hogy összefüggés áll fenn a rossz compliance és a rossz perzisztencia között is: aki kisebb compliance mellett szedi gyógyszereit, az nagyobb valószínűséggel is hagyja abba azok szedését (6).

Az utóbbi időben többen próbálkoztak a compliance-t és a perzisztenciát egy egységes mérőszámmal

### 1. TÁBLÁZAT

*A compliance-t befolyásoló tényezők*

*Meghatározó tényezők:*

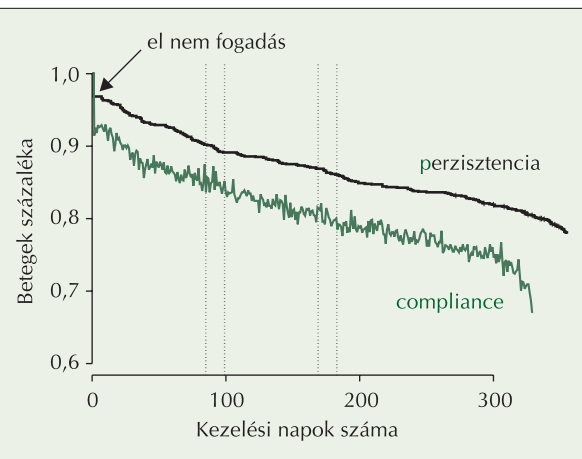
- adagolás (a gyakoriság csökkenti),
- a beteg életmódja,
- más gyógyszerek használata (mérsékli),
- a gyógyszer mellékhatásai (rontja).

*Nem meghatározó tényezők:*

- a beteg neme,
- az iskolai végzettség,
- szocioökonómiai státus,
- a betegség,
- a betegség súlyossága.

### 2. ÁBRA

*Perzisztencia és mérése*



### 2. TÁBLÁZAT

*A perzisztenciát befolyásoló tényezők*

*Betegség vagy állapot:*

- a betegség tünetei,
- a betegség súlyossága,
- kísérőbetegségek (például depresszió).

*Terápia:*

- a gyógyszer hatékonysága,
- a gyógyszer mellékhatásai,
- a bevitel egyszerűsége,
- a beteg-orvos kapcsolat,
- együtt szedett gyógyszerek száma.

*Beteg:*

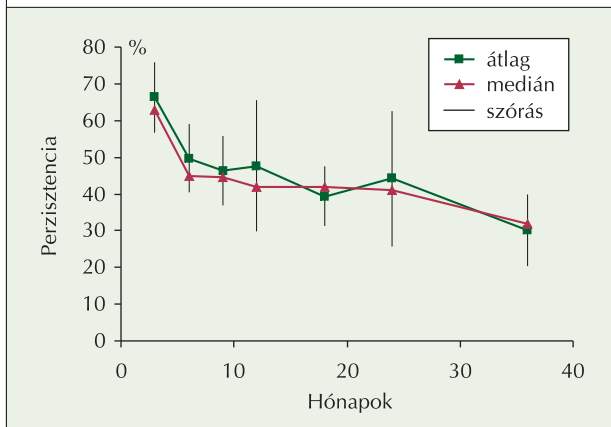
- a kezelés biztosította előnyök megkérdőjelezése,
- demográfiai jellemzők,
- az orvos utasításainak megértése,
- betegnél kialakuló mellékhatások.

*Szociális-környezeti:*

- szocioökonómiai státus,
- gyógyszer-támogatás (co-pay) mértéke,
- családi támogatás.

3. ÁBRA

Perzisztencia és statinkezelés. Kilenc, nagy rizikójú betegeken végzett vizsgálat összesítése



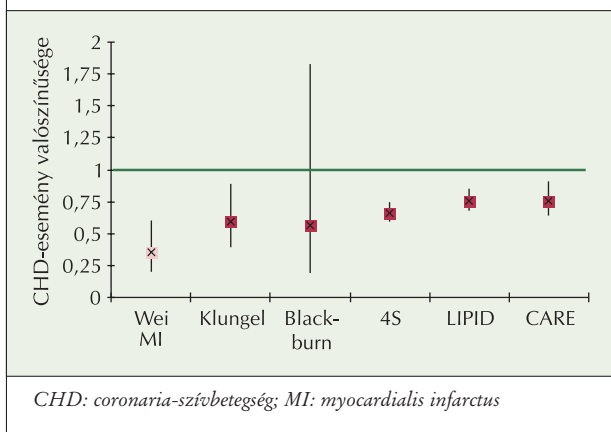
meghatározni. A megközelítés a perzisztencia mérésénél alkalmazott Kaplan–Mayer-görbén alapul, ahol a még gyógyszeres kezelésben részesülő betegek százaléklát diszkontálják az adott időpontokban megfigyelt compliance mértékével (2. ábra).

Statin-monoterápia, compliance és perzisztencia

Az LDL-koleszterin-célérték elérése érdekében (az intolerancia kivételével) első lépésben a statin-monoterápiát alkalmazzuk. Amennyiben a betegnél nem érjük el az LDL-koleszterin-célértéket, emelhetjük az adott statin dózisát vagy az eddig alkalmazott kezelést válthatjuk (switch) egy másik, esetlegesen hatékonyabb statinra. A statinok dózisának duplázása esetén – amint azt az ATP III ajánlás is tartalmazza (2) – csak mintegy további 5-8%-kal csökken az LDL-koleszterin-szint (10), viszont jelentősen több a máj- és az izommellékhatás (11, 12).

4. ÁBRA

A compliance és a coronariaesemény valószínűségének összefüggése ischaemiás szívbetegségben szenvedőkön



CHD: coronaria-szívbetegség; MI: myocardialis infarctus

A statinkezelés compliance-e hasonlít más krónikus betegségekben megfigyelt értékhez, a fejlett ipari államokban 70-80% között változik (13, 14). A statin-perzisztencia oldaláról kilenc, nagy rizikójú betegeken végzett vizsgálat eredményeit hasonlítottam össze, ahol legalább egyéves utánkövetést publikáltak a szerzők (15–23). Bár a vizsgálatok között, főleg a gyógyszereszedés korai időszakában, jelentős különbségek figyelhetők meg a perzisztencia értékében, három év után a betegek csak 30%-a áll változatlanul statinkezelés alatt. A statinokon belül nem mutatkozott jelentős különbség sem a compliance, sem a perzisztencia tekintetében (3. ábra) (24).

A koleszterinszint-csökkentő kezelés sikeressége is összefügg a betegek jó perzisztenciájával: azoknál a betegeknél, akiknek jobb az együttműködése, nagyobb LDL-koleszterin-szint-csökkenés is megfigyelhető (25). A váltásból adódóan emelkednek a monitorozás költségei, valamint a váltásból adódóan mintegy 20%-kal mérséklődik a compliance, és az alkalmazott definíciótól függetlenül 20–50%-kal csökken a perzisztencia mértéke.

A rossz statincompliance következményei

Még a klinikai vizsgálatok kontrollált környezetében is számolni kell a compliance hiányából (non-compliance) származó hatékonyságsökkenéssel. A nagy rizikójú betegeken végzett MRC/BHF Heart Protection Study utólagos analízise igazolta, hogy a simvastatinkezelés révén a cardiovascularis betegségekkel összefüggő események terén elért átlagos 25%-os incidenciacsökkenés 100%-os compliance mellett meghaladta volna a 30%-ot (26). Hasonló eredményeket hozott a fluvastatin hatását PTC-n (percutan transluminális koronarográfia) átesett betegeken vizsgáló LIPS vizsgálat is (27).

Pladevall és munkatársai a mindennapi élet körülményei között hároméves utánkövetéssel vizsgálták a statin-, metformin-, valamint az ACE-inhibitor-kezelés és a compliance közötti összefüggés hatását az LDL-koleszterin-, HbA<sub>1c</sub>-értékre, illetve a szisztolés vérnyomásra diabeteses betegeken. Vizsgálatukban a statint szedő betegek 36%-a, a metformint szedők 43%-a, valamint az ACE-inhibitor-terápián lévők 23%-a nem szedte megfelelően gyógyszerét. Az együttműködés 10%-os csökkenése 4,9 mg/dl-rel emelte az LDL- és 0,14%-kal a HbA<sub>1c</sub>-szintet, míg a compliance és a vérnyomáscsökkenés között nem sikerült szignifikáns összefüggést kimutatni (28).

Blackburn és munkatársai egy kanadai adatbázison alapuló hároméves vizsgálatban a statint szedő nagy rizikójú betegeknél azt találták, hogy alacsony compliance mellett (<60%) a myocardialis infarctus előfordulása mintegy kétszeresen meghaladta a statint jó compliance-szel (>80%) szedő betegek értékét (29). A fenti eredményeket megerősítették Wang és munkatársai az Egyesült Királyságban és Klungel és munkatársai az Egyesült Államokban nagyszámú betegben végzett retrospektív vizsgálati is (30, 31). Érdekes módon, a fenti három vizsgálatban nagyobb rizikócsökke-

nést találtak a compliance és a non-compliant betegek között, mint amit a 4S, CARE és LIPID multicentrikus, placebokontrollált vizsgálatokban statinkezelés hatására megfigyeltek (4. ábra).

Hasonló eredményre jutottak Ho és munkatársai a diabeteses betegeknél; az antihipertenzív (AHTA), statin- és orális antidiabetikum- (OHGA) kezelés esetén a rossz compliance következtében szignifikánsan emelkedett mind a hospitalizáció, mind a halálozás valószínűsége (5. ábra) (32).

*A rossz statinperzisztencia következményei*

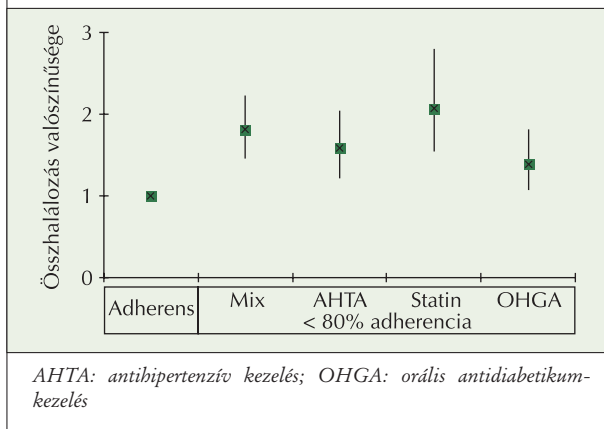
A PREMIER tanulmányban az Egyesült Államokban 19 kórház 1521 infarktuszos betegén 18 hónapos utánkövetéssel vizsgálták, hogyan változik a mortalitás az egy hónapos acetilszalicilsav-, béta-blokkoló és statinkezelés elhagyása következtében. Adataik szerint a statint nem szedő betegeknél szignifikánsan, mintegy háromszorosára nőtt a halálozás valószínűsége. Hasonló eredményeket hozott a Németországban végzett MITRA vizsgálat és egy több francia kórházra kiterjedő felmérés is (33). A PHARMO holland adatbázis infarktuszos betegein végzett analízis adatai szerint két év után a betegek 53%-a állt változatlanul kezelés alatt, akiknél 30%-os infarktus miatti hospitalizációcsökkenést figyeltek meg. Az infarktus miatti hospitalizációcsökkenés fordított arányban állt az alkalmazott statin dóziséval (34).

Több vizsgálatban megfigyelték, hogy a statinkezelés abbahagyása, illetve más statinra történő átállás esetén szignifikánsan nőtt a coronariaesemények száma (35–37). A fellépő thrombovascularis események valószínűleg a megváltozott thrombocytafunkció következtében jön létre (38).

2006-ban Cardinal és munkatársai új fogalom bevezetését javasolták a perzisztencia és a klinikai hatékonyság közötti összefüggés leírására (39). A percent of patients wasted (PWP) azon betegek arányát mutatja, akik még az előtt hagyták abba a kezelést, mielőtt a kezelésből származó klinikai előnyök megnyilvánultak volna. Amennyiben rendelkezésükre áll egy, a betegek gyógyszer-szedését folyamatosan követő adatbázis, meghatározása a gyógyszer-szedés időszakájának azon pontjában történik, ahol a randomizált, kontrollált vizsgálatokban a kezelt és placebocsoportokban előforduló események kumulatív gyakorisági görbéje elválik egymástól (point of visual divergence, PVD). A gyógyszer-szedés jellemzőjeként hasonlóképpen érdemes meghatározni a PWP-értéket a klinikai vizsgálat végének megfelelő időpontban is (point of statistical divergence, PSD). A rendelkezésükre álló RAMQ adatbázis alapján a PWP a primer prevenció-

5. ÁBRA

*A compliance és a coronariaesemény valószínűségének összefüggése diabeteses betegeken*



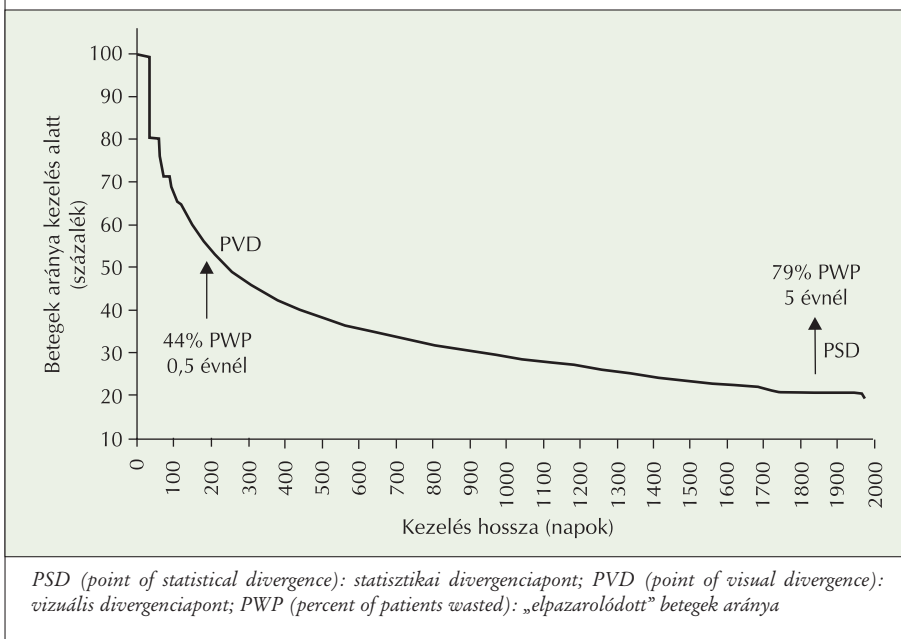
ós betegek statinkezelése esetén 44% volt, azaz 100, statint szedő beteg közül 44 hagyta abba a kezelést, mielőtt a klinikai végpontokban igazolt előny náluk is jelentkezhetett volna (6. ábra).

*Kombinációs statinkezelés, compliance és perzisztencia*

A kombinációs kezelés – a több alkalmazott támadáspont révén – optimális kezelést biztosíthat olyan népbetegségek esetén, mint a hypertonia és hyperlipidaemia, asthma bronchiale és diabetes mellitus, de alapvető olyan fertőző betegség kezelésében is, mint a HIV/AIDS. A kombinációs kezelés alkalmazása során egyszerűen kiegészíthetjük a beteg gyógyszerelését egy más hatásmechanizmusú gyógyszerrel (add on kezelés), vagy az utóbbiakat – amennyiben hozzáférhetőek – fix kombinációs formában is alkalmazhatjuk. A

6. ÁBRA

*Primer prevenció statinvizsgálatok*



kombináció a terápiás szinergia révén hatékonyabb kezelést biztosít, a monoterápiához képest kisebb hatáserősség mellett. Alapvető fontosságú, hogy a két komponens közül legalább az egyik molekuláról – mind a mellékhatásokkal, mind a biztonságossággal kapcsolatban – többéves, évtizedes tapasztalat álljon rendelkezésünkre.

#### *Kiegészítő kombinációs kezelés*

Amennyiben az LDL-célérték monoterápiával dózismelés révén nem érhető el, a beteg kezelését ki kell egészítenünk más hatásmechanizmusú koleszterinszint-csökkentő gyógyszerrel (10).

Míg a magas vérnyomás kezelésében az utóbbi időben már uralkodóvá vált a kombinációs kezelés (40), addig a hypercholesterinaemia kezelésében változatlanul a statin-monoterápia dominál. Ennek oka egyrészt a statinnal együtt adható gyógyszerek beteg-együttműködést jelentősen rontó mellékhatásaiban keresendő (gyanták), másrészt azzal magyarázható, hogy a fibrátokat statinnal együtt alkalmazva fokozott orvosi felügyelet szükséges. Csak az utóbbi időben jelentek meg olyan gyógyszerek, mint a specifikus

koleszterinfelszívódás-gátló ezetimib [vagy várhatók olyan szerek, mint a még fejlesztés alatt álló ACAT-inhibitorok (ACAT: acil-koenzimA: koleszterin-acil-transzferáz) (41)], amelyek statinnal együtt nagy biztonsággal adhatók a betegeknek (10, 11). Az ezetimib hozzáadása a terápiához az addig alkalmazott statinkezelés típusától és dózistól függetlenül további mintegy 20%-kal csökkenti a betegek LDL-koleszterin-szintjét.

Számos előnye mellett a kombinációs kezelés hátránya, hogy emeli a beteg által egy adott betegségre szedett gyógyszerek számát. A vizsgálatok igazolták, hogy az együtt adott gyógyszerek számának emelkedésével rosszabbodik a betegek együttműködése. *Chapman* és munkatársai adatai szerint két-három gyógyszer együttes szedése mellett 28%-kal, míg nyolc gyógyszer esetében 45%-kal csökken a betegek statin- vagy antihipertenzívum-szedésének compliance-e (PDC) (42).

#### *Fix dóziséjú kombinációs kezelés*

A WHO 15 vizsgálatot magában foglaló metaanalízise szerint 12 vizsgálatban a fix dóziséjú kombináció, illetve unit-of-use csomagolás egyértelműen javította a betegek együttműködését az „add on” kezeléssel szemben (43). Bár a vizsgálatok nagy variabilitása miatt az adatok további értelmezése óvatosságot igényel, a nagyobb, módszertanilag szigorúbb vizsgálatok adatai egyértelműen arra utalnak, hogy a fix dóziséjú kezelés javította a klinikai kimenetet.

Hypertoniabetegségben a fix kombinációs készítményt szedő betegek compliance-a, illetve perzisz-

tenciája mintegy 15-20%-kal jobb a két hatóanyagot külön gyógyszer formájában szedőkénél (44-46). Diabetesben is igazolták, hogy a betegeket metformin-monoterápiáról kiegészítő vagy fix kombinációs metformin-rosiglitazon kezelésre átállítva, az add on kezelés esetén rosszabb a betegek compliance-e (86% vs. 61%) (47). Hasonló eredményt figyeltek meg a szulfanilureáról szulfanilureát is tartalmazó kombinációra (48), vagy metforminról metformin-glyburid (49, 50) kombinációra átállított betegek esetében is.

Hypercholesterinaemia esetén még nincs megfelelő tapasztalat a fenti kérdés eldöntésére, mivel csak az elmúlt években jelentek meg a gyógyszerpiacon a simvastatint és ezetimibet tartalmazó, nagy biztonsággal adható fix kombinációs készítmények.

A fix kombinációkkal kapcsolatos értékelés, döntéshozatal megkönnyítésére az FDA és az EMEA olyan szempontrendszerrel állított fel, amely segít a támogatási döntések meghozatalában. A gyógyszereket három csoportba osztották (51, 52):

– Első vonalbeli gyógyszerek: A kombináció hatékonyabb kezelést biztosít, mert A+B nagyobb hatékonyságú, mint az A vagy B magas dózisa (például enalapril és hydrochlorothiazid kombinációja).

– Második vonalbeli gyógyszerek: A kombináció biztonságosabb kezelést biztosít, mert A+B nagyobb biztonságú, mint A vagy B magas dózisa (például ACE-inhibitor és dihidropiridin CCB kombinációja).

– Harmadik vonalbeli gyógyszerek: A kombináció kényelmesebb, csak a bevett gyógyszeradagok számát csökkentik (például multivitaminok).

## Összegzés

A gyógyszeres terápiával való általános rossz együttműködés (compliance és perzisztencia) azt eredményezi, hogy a betegek hosszabb távon az orvos által javasolt gyógyszereiknek csak mintegy 50%-át szedik be. Ez azt eredményezi, hogy a valós élet körülményei között nem jelentkezik a klinikai vizsgálatokban megjelenő morbiditás-mortalitás csökkenés. Azoknál a betegeknél, akik rendszertelenül, rossz compliance-szel (<80%) szedik gyógyszereiket, a vizsgálatok szerint csak minimális egészségnyereség jelentkezik és jelentősen romlik a kezelések költséghatékonysága (53).

Azoknak a betegeknél, akik rossz perzisztenciájuk miatt a klinikai végpontokban megnyilvánuló előnyök megjelenése előtt (PVD) hagyják abba kezelésüket, a gyógykezelésükre fordított erőforrás pénzkiadás az ablakon. (Kronikus gyógyszerek esetén az átlagos PVD fél-egy év; ez idő alatt a betegek mintegy 20-30%-a hagyja abba a kezelést.)

Főleg a nagy terápiás költségű krónikus gyógyszeres kezelések esetén javasolt az olyan, a betegek jobb együttműködését elősegítő programok bevezetése, amelyek javítják ezeknek a beavatkozásoknak a költséghatékonyságát (54).

A Cochrane Collaboration 2005-ben 67 randomizált klinikai vizsgálatban vizsgálta a beteg-együttműködést

**A perzisztencia annak a mérőszáma, hogy a betegek hány százaléka szedi folyamatosan a neki felírt gyógyszert egy vizsgált intervallumban vagy adott időpontban.**

javító beavatkozások hatását az adherenciára, illetve a klinikai kimenetekre (55).

A krónikus betegségek esetén alkalmazott sikeres eljárások mind komplex megközelítést alkalmaztak, keynessé tették a gyógyszerek hozzáférhetőségét, folyamatosan információt biztosítottak a betegség következményeiről, emlékeztetőket postáztak ki a betegeknek, biztosították a konzultáció lehetőségét, szükség esetén családterápiát, pszichoterápiát, krízisintervenciót, és javították a betegek utánkövetését mind technikai, mind emberi oldalról. A programoknak kevesebb mint 50%-a volt sikeres; még a legintenzívebb és így legköltségesebb beavatkozások sem javították jelentősen az adherencia, így a terápiás kimenet mértékét.

A compliance-programok nagy költségére és limitált sikerességére tekintettel célszerű, hogy már a gyógyszerválasztáskor, a betegjellemzők, valamint a várható compliance, illetve perzisztencia figyelembevételével hozzuk meg terápiás döntésünket.

A hypertonia fix dózisú kombinációs kezelésének széles körű elterjedése révén az utóbbi években jelentősen nőtt a fix kombinációs gyógyszerek elfogadottsága az orvosok és a döntéshozók körében (56). A hypercholesterinaemia kezelésére alkalmazott fix dózisú kombinációs kezelés hasonló előnyöket nyújt mind a betegek, mind az orvosok számára. Az ezetimib-simvastatin fix kombináció az alkalmazott gyógyszerek szinergizmusa révén az LDL-koleszterin-szint fokozott csökkenését eredményezi (az ezetimib gátolja a statinok alkalmazása kapcsán fellépő kompenzatorikus koleszterinfelszívódást), a kisebb alkalmazott dóziszból adódóan kevesebb a mellékhatás, a jobb beteg-együttműködés következtében pedig jelentősebb mortalitás-csökkenés várható.

A fix dózisú kombinációs kezelések szélesebb körű alkalmazásával nagymértékben javítható azon betegek kezelésének hatékonysága, akik több gyógyszert szednek, és állapotuk erélyes vérnyomás- vagy LDL-koleszterin-szint-csökkentést igényel.

## IRODALOM

1. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3):438-45.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720-32.
3. Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, Davies G, Gutkin S, Yin D. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005;21(9):1389-99.
4. Márk L, Zámolyi K, Alemao E, Nagy L, Monori M, Yin D. Cholesterol goal attainment among patients treated with lipid lowering drugs in Hungary PCV32. *Hamburg: EURO ISPOR; 2004.*
5. The Analytic Methods Working Group, Medication Compliance and Persistence Special Interest Group, International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).
6. Cramer J. Medicine partnerships. *Heart* 2003;89(S2):ii19-21.
7. Cramer AJ, Mattson RH, Prevey ML, et al. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261:3273-7.
8. Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther* 2006;28(9):1411-24.
9. Van der Elst ME, et al. Preventive drug use in patients with a history of nonfatal myocardial infarction during 12-year follow-up in The Netherlands: A Retrospective Analysis. *Clinical Therapeutics* 2005;27(11):1806-14.
10. Ballantyne CM. Cholesterol, lipids, and statins. *Tex Heart Inst J* 2005;32(3):378-9. Review
11. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):6C-26C.
12. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403-14.
13. Kopjar B, Sales AE, Pineros SL, Sun H, Li YF, Hedeem AN. Adherence with statin therapy in secondary prevention of coronary heart disease in veterans administration male population. *Am J Cardiol* 2003;92(9):1106-8.
14. Coombs JH, Cornish L, Hiller P, Smith DG. Compliance and refill pattern behavior with HMG-CoA reductase inhibitors after acute myocardial infarction. *Manag Care Interface* 2002;15(1):54-8, 60.
15. Catalan VS, LeLorier J. Predictors of long-term persistence on statins in a subsidized clinical population. *Value Health* 2000;3(6): 417-26.
16. Perreault S, Blais L, Lamarre D, Dragomir A, Berbiche D, Lalonde L, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(5):564-73.
17. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288(4):462-7.
18. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288(4):455-61.
19. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1147-52.
20. Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, de Boer A, Herings RM. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. *Heart* 2004;90(9):1065-6.
21. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Gadsboll N, Buch P, Friberg J, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(10):1153-8.
22. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther* 2005;22(2):163-71.
23. Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. High persistence of statin use in a Danish population: compliance study 1993–1998. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(4):375-8.
24. Lachaine, et al. Persistence and adherence to cholesterol lowering agents: Evidence from Régie de l'Assurance Maladie du Québec data. *American Heart Journal* 2006;152(1):164-9.
25. Benner JS, Pollack MF, Smith TW, Bullano MF, Willey VJ, Williams SA. Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(14):1468-75.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
27. Lesaffre E, et al. A retrospective analysis of the effects of non-compliance on time to first major adverse cardiac event in LIPS. *Clinical Therapeutics* 2003;25:1431-2447.
28. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE.

- Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(12):2800-5.
29. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy* 2005;25(8):1035-43.
  30. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002;88(3):229-33.
  31. Klungel OH, Heckbert SR, de Boer A, Leufkens HG, Sullivan SD, Fishman PA, et al. Lipid-lowering drug use and cardiovascular events after myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2002;36(5):751-7.
  32. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1836-41.
  33. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J* 2006;27(14):1651-6.
  34. Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2006.
  35. Thomas M, Mann J. Increased thrombotic risk after change of statin. *Lancet* 1998;352(9155):1830-1.
  36. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1842-7.
  37. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al, for the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
  38. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Di Renzo M, Leo A, et al. Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation. *Thromb Haemost* 2003;90(3):476-82.
  39. Cardinal H, Monfared AA, Dorais M, Lelorier J. The concept of the "percent wasted patients" in preventive health strategies. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2006;15(1):57-61.
  40. Giles TD. Rationale for combination therapy as initial treatment for hypertension. *J Clin Hypertens* 2003;5:4-11.
  41. Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(11):1901-38. Review
  42. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC. Adherence with concomitant antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Circulation* 2003;108:IV-757.
  43. Connor J, Rafer N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004;82(12):935-9. Epub 2005 Jan 5. Review.
  44. Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. *Congest Heart Fail* 2003;9(6):324-32.
  45. Holzgreve H. Combination versus monotherapy as initial treatment in hypertension. *Herz* 2003;28(8):725-32.
  46. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000;9(9):S2-S6.
  47. Vanderpoel DR, Hussein MA, Watson Heidari T, et al. Improved adherence with rosiglitazone/metformin fixed dose combination therapy: A retrospective analysis. *Diabetes* 2004;53(Suppl2):M81-A482. Abstract.
  48. Bell DS. Practical considerations and guidelines for dosing sulfonylureas as monotherapy or combination therapy. *Clin Ther* 2004;26(11):1714-27.
  49. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002;24(3):460-7.
  50. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour AA. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2003;5(6):424-31.
  51. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry and FDA current good manufacturing practice for combination products. [http://www.fda.gov/cder/guidance/OClove1dft.htm#\\_ftn2](http://www.fda.gov/cder/guidance/OClove1dft.htm#_ftn2) (20 March 2006).
  52. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on fixed-combination medicinal products. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/024095en.pdf#search5%20note%20for%20guidance%20on%20fixed%20combination%20medicinal%20products> (20 March 2006).
  53. Peterson AM, McGhan WF. Pharmacoeconomic impact of non-compliance with statins. *Pharmacoeconomics* 2005;23(1):13-25.
  54. Lappe JM, Muhlestein JB, Lappe DL, Badger RS, Bair TL, Brockman R, et al. Improvements in 1-year cardiovascular clinical outcomes associated with a hospital-based discharge medication program. *Ann Intern Med* 2004;141(6):446-53.
  55. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000011.
  56. *Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group*. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2005;143(8):593-9. Review.



## A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG XXI. KONGRESSZUSA

**Időpont:** 2007. augusztus 29–szeptember 2.

**Helyszín:** Budapest Congress & World Trade Center, 1113 Budapest, Jagelló u. 1–3.

### Főtémák:

Akut leukaemia; Óssejt-transzplantáció; Malignus lymphomák; Anaemiák; Infekciók a hematológiában; Myeloproliferatív betegségek; Haemostasis; Transzfúzió

**Akkreditáció:** A kongresszus akkreditációja folyamatban van, a résztvevők igazolást kapnak.

**Jelentkezés:** on-line a honlap megfelelő oldalának kitöltésével (<http://www.ish-ead2007.hu/ish-ead-2007-reg.html>).

**Általános információk:** C&T Hungary Kft. Kongresszusi Iroda, 6722 Szeged, Dáni u. 7. Telefon/fax: (62) 548-485, (62) 548-486, e-mail: [congress@congresstravel.hu](mailto:congress@congresstravel.hu)