

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Rossz gyógyszer-perzisztencia – kinek a felelőssége, orvosé, betegé?

SIMONYI Gábor

ÖSSZEFOGLALÁS A hipertonia hazánkban az egyik leggyakoribb betegség és az egyik legfontosabb cardiovascularis kockázati tényező. A vérnyomás megfelelő kezelése, a célértékek elérése fontos eszköz a coronariabetegség, a stroke, a krónikus vesebetegség kialakulása kockázatának és a mortalitás csökkentésében. Hypertóniában az életmódkezelésen túl a gyógyszeres terápia szerepe a meghatározó. Essentialis hipertóniában az esetek túlnyomó részében élethosszig tartó antihipertenzív terápia szükséges. Az antihipertenzív terápia sikerességében a megfelelő hatóanyagok, illetve ezek kombinációjának kiválasztásán túl a terápiahűség játszik alapvető szerepet. Az adherenciát befolyásoló tényezők között szerepet játszik a gyógyszerek száma, ezek adagolásának napi gyakorisága, az alkalmazott gyógyszercsoportok tulajdonságai, az életkor és a nem is. Hazai adatok szerint a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája 20%-kal haladja meg a szabad kombinációt, ugyanakkor a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája 25%-kal jobb a ramipril/hydrochlorothiazidéhoz képest.

Kulcsszavak: hipertonia, terápia, perzisztencia, ramipril/amlodipin fix kombináció

Poor medication adherence – Whose responsibility? the physician and/or the patients?

Simonyi G, MD

SUMMARY Hypertension is one of the most frequent disease in Hungary and one of the most important cardiovascular risk factor. Treating to target, significantly lower the risk of coronary artery disease, stroke chronic renal disease and mortality too. In treating of hypertension after life style therapy drug treatment has an essential role. In essential hypertension patients need to treat to the end of their life. Therefore patient adherence plays a significant role in the success of the treatment. The complexity of medication regimen and characteristic of drug class, age and gender all have influence the patient adherence. In Hungary the one year persistence of ramipril/amlodipine fixed dose combination was 20 percent higher than ramipril amlodipine free combination and ramipril/amlodipine fixed dose combination was 25 percent higher than ramipril/hydrochlorothiazide fixed dose combination.

Keywords: hypertension, therapy, persistence, ramipril/amlodipine fixed dose combination

Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Anyagcsere Központ, Budapest

Levelező szerző:

Dr. Simonyi Gábor,
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Anyagcsere Központ;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: drsimonyi@szentimrekorhaz.hu

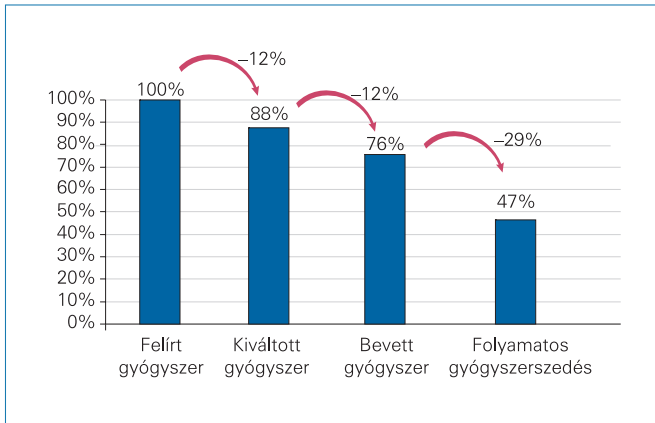
Hypertonia és Nephrologia
2017;21(Suppl. 1):S3-S7.

A hipertonia az egyik leggyakoribb betegség hazánkban, mivel a felnőtt népességből mintegy 3,5 millió embert érint (1). Jól tudjuk, hogy a magasvérnyomás-betegség a cardiovascularis betegségek független kockázati tényezője. A nem megfelelően kezelt hypertóniás beteg esetében romlanak az életkilátások, rosszabb lesz az életminőség, ugyanakkor számos szövődmény is jelentkezhet (2). Másik probléma a célérték elérésének nehézségei. Magyarországon az antihipertenzív terápiában részesülők több mint fele nem éri el a célvérnyomásértékeket, miközben vérnyomásértékük átlagosan 158/93 Hgmm (3, 4). Mindezek miatt nem meglepő, hogy a nem megfelelően kezelt hipertonia jelentős népegészségügyi probléma, mivel a nem megfelelően kontrollált vérnyomás esetén 1,57-szorosára emelkedik

– a célértéken lévőkhöz képest – az összmortalitás, míg 1,75-szor nagyobb lesz a szív- és érrendszeri halálozás (5).

A nem megfelelő terápiahűség igen gyakori jelenség

A nonadherenciának számos formája lehetséges. Elsődleges nonadherenciáról beszélünk, amennyiben a beteg nem váltja ki a felírt receptet, vagy ha ki is váltja, nem veszi be a gyógyszert. Egy egyesült államokbeli felmérésben a felírt antihipertenzív gyógyszerek 12%-át ki sem váltották, míg a kiváltott receptek 12%-át sosem szedték be a betegek (1).



1. ábra. Az antihipertenzívumok adherenciája az USA-ban (6). Az adatok grafikus ábrázolása

ábra), ugyanakkor a betegek csak 47%-a szedte folyamatosan gyógyszereit. A vizsgálat szerint az antihipertenzív gyógyszereszedés során 24%-os primer nonadherenciával lehet számolni (6). Más vizsgálatokban hasonlóan rossz primer nonadherenciáról számoltak be, mivel például a lipidcsökkentők esetében ez 34%-ot jelentett (7). Hazánkban a hipertóniás betegek elsődleges nonadherenciájáról nem rendelkezünk adatokkal, azonban nagy valószínűséggel érezhetően meghaladhatja az amerikai 24%-ot.

Egy 10 évig tartó holland retrospektív perzisztenciavizsgálatban 1992-től 2325, antihipertenzív terápiát kezdő beteget követtek. A megfigyelések szerint az antihipertenzív kezelés 10 éve alatt a betegek 22%-a időlegesen megszakította a kezelést, majd újra kezdte, míg a betegek 39%-a nem folytatta a korábban megszakított kezelést. Úgy találták, hogy a diuretikum és a β -blokkoló-kezelést kezdők közül volt kifejezetten nagyobb a gyógyszerelhagyók aránya az ACE-gátlót vagy a kombinációs terápiát kezdőkhöz képest. A terápiahűséget meghatározó tényezők közé tartozott az betegek életkora. Idősebbek esetében jobb terápiahűséget találtak a fiatalokéhoz képest. Másik fontos eredményük szerint az antihipertenzív terápiát abbahagyók, majd újra kezdők adherenciája rosszabbnak bizonyult a gyógyszereszedést nem tartókhöz képest (8).

A rossz terápiahűség ára

Azt hinnénk, hogy a nem megfelelő terápiahűség káros hatásai csak az egyén szintjén jelentkeznek, hogy elmarad a gyógyszereszedés haszna, romlik az életminőség és megnő a különböző – a megfelelő kezelés hiányából adódó – szövődmények kialakulásának a kockázata. Ez igen gyakori és a betegek általában nincsenek tudatában annak, hogy mit is kockáztatnak a teljes nonadherenciával vagy a gyógyszerek nem megfelelő alkalmazásával. A nem megfelelő adherencia az USA-ban 125 000 halálest háttérben áll (9) és a gyógyszereszedéssel összefüggő hospitalizáció 33–69%-ért felelős, amelyek évente 300 milliárd (!) dolláros többletköltséget eredményeznek (több megjelenés az orvosnál, a sürgősségi osztály igénybevétele és hospitalizáció stb.).

Az Európai Unióban évente 194 500 halálest egyértelműen a gyógyszerek hibás adagolására és az adherencia hiányára vezethető vissza, ami 125 milliárd euró többletkiadást okoz évente (10).

A terápiahűséget befolyásoló tényezők az antihipertenzív terápiában

A vérnyomás megfelelő kontrollja során a betegnek követnie kell a gyógyszerre vonatkozó előírásokat és az életmódbeli tanácsokat is. Az antihipertenzív terápia során a beteg találkozhat mellékhatásokkal, miközben a gyógyszeres kezelés hasznosságát – tekintettel a betegség igen gyakori tünetmentességére – nem nagyon érzékeli.

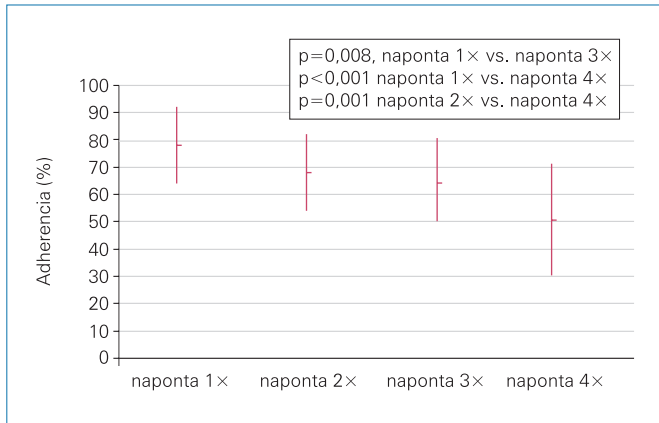
Talán nem is gondolnánk, hogy az újonnan diagnosztizált hipertóniások terápiahűségére jobban oda kell figyelni, mint a régóta ismert hipertóniásokéra. Egy kanadai vizsgálatban 52 227 már hipertóniás és 27 364 újonnan diagnosztizált hipertóniás beteg antihipertenzív gyógyszereszedését követték. A már korábban ismert hipertóniások egyéves perzisztenciája 97%-volt, amely a követés 4,5 éve elteltével 82%-ra csökkent. Ezzel szemben az újonnan diagnosztizált magas vérnyomásban szenvedők egyéves perzisztenciája 78%-nak bizonyult, míg 4,5 év elteltével a terápián lévők aránya 46%-ra mérséklődött ($p < 0,001$). Logisztikus regresszióval vizsgálva a két csoport egyéves terápiahűségét, azt találták, hogy a már diagnosztizált hipertóniásoknál mintegy tízszeres eséllyel maradtak a terápián ($OR = 10,73$). Az újonnan diagnosztizált hipertóniások között az idősebbeknek és a nőknek volt jobb a terápiahűségük a fiatalabbakhoz és a férfiakhoz képest (11).

A napi adagok száma

A betegek terápiahűségét, a gyógyszereszedés pontosságát befolyásolja, hogy a napi adagot hány részre osztva kell bevenni. Egy metaanalízisben elektronikus gyógyszeradagolókkal végzett adherenciavizsgálatok eredményeit összegezve megállapították, hogy a napi dózisok száma fordított arányban állt a terápiahűséggel (12). A naponta egyszer adagolt gyógyszerek esetén az adherencia 79%-os, napi kétszeri bevételkor 69%-os, míg napi háromszori adagolás során 65%-os volt. A legrosszabb terápiahűség a naponta négyszeri bevételkor jelentkezett (51%, [$p < 0,001$ minden adagolási séma között]). A napi egyszeri és a háromszori, illetve a napi egyszeri és négyszeri gyógyszeradagolás között szignifikáns különbséget igazoltak, ugyanakkor nem találtak szignifikáns különbséget a napi egyszeri és a kétszeri, illetve a kétszeri és a háromszori bevételi gyakoriság között (2. ábra).

Fix vs. szabad gyógyszerkombinációk

Hypertóniában a betegek többségének kettő vagy több készítmény adása szükséges a célvérnyomás eléréséhez (13). A tabletták számának gyarapodása viszont fordítottan



2. ábra. Az adherencia és a napi adagok száma. Az adatok grafikus ábrázolása (12)

arányos a terápiahűséggel. A két hatóanyag-tartalmú fix gyógyszerkombinációk – a hatóanyagot két külön tablettában tartalmazó szabad kombinációhoz képest – a terápia indítását követő hat és 12 hónap elteltével is jelentősen előnyösebbnek bizonyultak a betegadherencia vonatkozásában. A 12. hónapra a fix kombinációk perzisztenciája szignifikánsan ($p < 0,05$), mintegy 20%-kal meghaladta a nem fix kombinációs terápiás ágak eredményeit (14).

Az adherencia növelésének lehetőségei az antihipertenzív terápiában

A hypertóniás beteg kezelése során is nagy szerep hárul az orvos-beteg kapcsolatra, ami azt jelenti, hogy a korábbi egyirányú kommunikáció és alárendelt szerep helyett partneri kapcsolatba kell a beteget helyezni. Az orvos-beteg találkozások alkalmával fel kell kelteni a beteg figyelmét, és meg kell teremteni motivációját a megfelelő beteg-együttműködés érdekében. Ugyanakkor fontos, hogy a beteg értse meg az antihipertenzív kezelés hosszú távú hasznosságát, és be kell vonni az ellátás folyamatába.

A gyógyszereszedés alatt gondoskodni kell arról, hogy a beteg hozzájusson az őt érdeklő információkhoz; szükség szerint visszajelzést kapjon együttműködéséről, gyógyszerfogyasztási szokásairól. Az otthoni vérnyomásmérés, a vérnyomásmérő használata visszajelzi a beteg számára – optimális esetben – a vérnyomás javulását, de ennek elmaradása is fontos információ a kezelőorvos számára a megfelelő továbblépést illetően. A beteg aktív részvétele saját egészségi állapotának javításában hozzájárulhat a célvérnyomásértékek mielőbbi elérésében és fenntartásában.

Egyszerű adherencianövelő lehetőség, hogy a gyógyszeres lehetőségek figyelembevételével egyszerűsítsünk a gyógyszeres terápián. Ennek egyik eleme a napi egyszer adható, hosszú hatástartalmú készítmények alkalmazása, illetve több hatóanyagcsoportba tartozó készítmények adásakor ezek fix kombinációit részesítsük előnyben.

Több kommunikációs csatornán keresztül kell a beteg elérni, amelyek a legjobban illeszkednek az adott betegkör szociális, demográfiai, kulturális és egyéb jel-

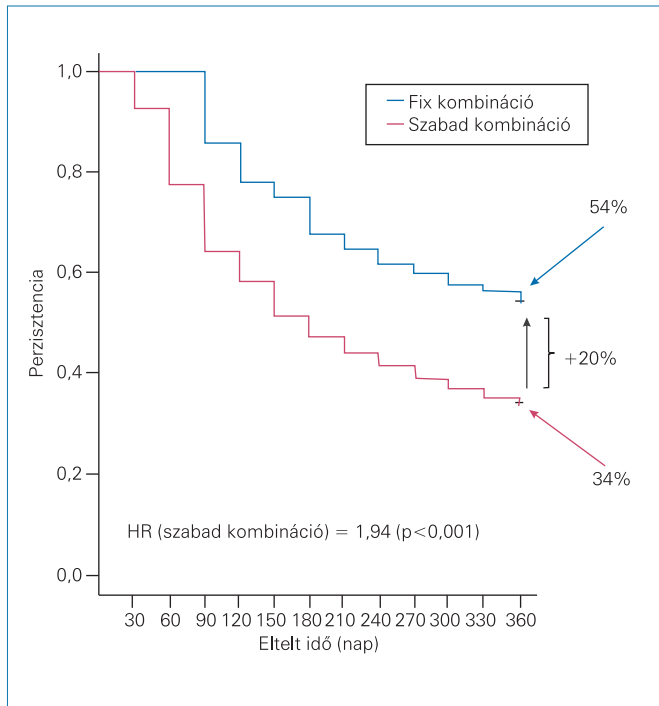
lemzőihez, életviteléhez, szokásaihoz. A legfontosabb a beteg bizalmának megszerzésében és fenntartásában, hogy az ellátásának minden szintjén hasonló üzenetekkel találkozók (15).

Hazai adatok az antihipertenzív terápiák perzisztenciájáról

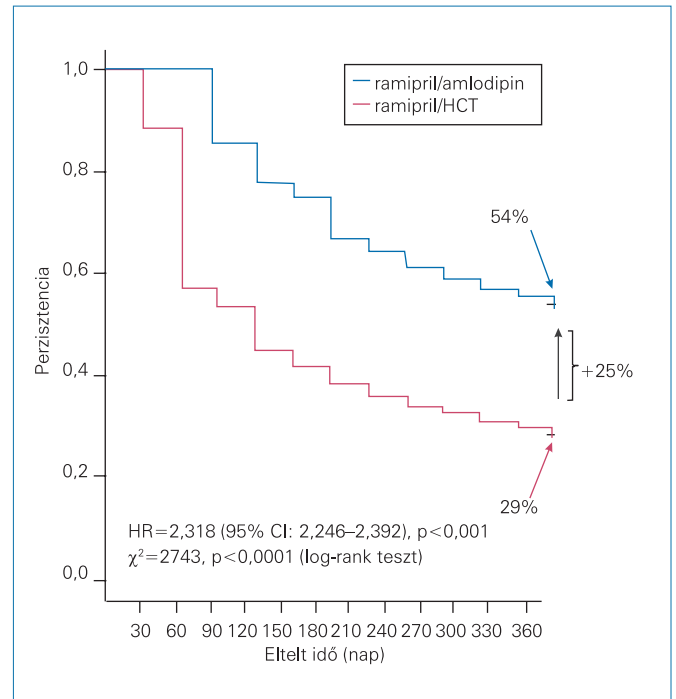
Hazai adatok korábban nem álltak rendelkezésre a szabad és a fix, illetve a különböző fix kombinációk egyéves perzisztenciájáról. Ezt a hiányt pótolta egy korábbi retrospektív vizsgálatunk, amelyben hypertónia (BNO: I10H0) indikációban 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között első alkalommal a ramipril és az amlodipin szabad és fix, továbbá a ramipril/amlodipin, illetve a ramipril/hydrochlorothiazid fix kombinációját tartalmazó készítmények receptjeit kiváltó betegeket vizsgáltuk. A betegek a megelőző egy évben ezekkel a készítményekkel nem részesültek antihipertenzív terápiában, azaz ebből a szempontból új betegeknek tekintettük őket. Az adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisából kértük le a havi vényforgalmi adatokra támaszkodva. A vénykiváltásokat – minden beteg esetében – 14 hónapig követtük, a legutolsó beteget egészen 2014. november 30-ig.

A ramipril és az amlodipin szabad és fix kombinációinak egyéves terápiahűsége a több mint 30 000 beteg gyógyszereszedési szokásainak elemzése során – a nemzetközi eredményekhez hasonlóan – 20%-os különbséggel mutatkozott a ramipril/amlodipin fix kombináció javára (16). A szabad kombináció egyéves terápiahűsége 34%-os volt, míg a fix kombinációt szedőknél 54%-nak adódott (3. ábra). A szabad kombináció elhagyásának esélye a fix kombinációhoz képest mintegy kétszeres volt ($HR = 1,94$, $p < 0,001$).

Korábban nem vizsgálták azt a kérdést sem, hogy két, ramiprilalapú fix kombináció terápiahűsége között lehet-e különbség. Az OEP-adatbázis adatai szerint összesen 39 249 beteg kezdett 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között első alkalommal ramipril/amlodipin vagy ramipril/hydrochlorothiazid fix kombinációval antihipertenzív terápiát. E betegek közül a vizsgált időszakban 10 449 beteg kezdett ramipril és amlodipin fix kombinációt, míg 28 800 beteg ramipril/hydrochlorothiazid fix kombinációs terápiát. A ramipril/hydrochlorothiazid terápiát a 2. hónapra a betegek 42%-a hagyta abba, szemben a ramipril/amlodipinnel, ahol még az összes beteg szedte a készítményt. A két gyógyszer perzisztenciája között ekkor volt a legnagyobb különbség. Fél év elteltével a tiazidot tartalmazó fix kombinációt a betegek már csak 39%-a szedte, szemben az amlodipint tartalmazó fix kombinációval, ahol a betegek 68%-a volt még a terápián. Egy év elteltével a ramipril/hydrochlorothiazid fix kombinációja esetén az egyéves perzisztencia 29%-os volt, míg a ramipril és amlodipin fix kombinációt szedőknél ez 54%-nak adódott (4. ábra). Számszerűen 25%-os különbség mutatkozott a két kombináció perzisztenciája között. Mindez azt jelentette, hogy a ramipril/hydrochlorothiazid fix kombinációs kezelést több mint kétszeres eséllyel hagy-



3. ábra. A ramipril/amlodipin fix és szabad kombinációs antihipertenzív terápia egyéves terápiahűsége (16)



4. ábra. A ramipril/amlodipin és a ramipril/HCT fix kombinációk egyéves perzisztenciája (17)

ták abba a betegnek (HR=2,318, $p < 0,001$) a vizsgált időtartam bármely pontján (17).

Összefoglalás

Mint minden krónikus terápia, így az antihipertenzív terápia során is fontos a megfelelő terápiahűség. Ez elengedhetetlen a vérnyomáscélértékek eléréséhez és ennek fenntartásában. A vérnyomáscélértékek elérésének hiányában számos cardiovascularis szövődmény jelentkezhet, amelyek a beteg életminőségének romlásához és korai halálához vezethetnek. Ezek költségei nemcsak az egyént, hanem a társadalombiztosítást is terhelik.

Az antihipertenzív terápia során is fontos a betegek terápiahűségének növelése. Ennek fontos eleme a beteggel partneri viszony kialakítása és fenntartása. A szakmai irányelvek mentén lehetőleg egyszerűsítsük a vérnyomáscsökkentő kezelést. Ennek elemei a napi egyszer adható, hosszú hatástartamú készítmények preferálása, illetve gyógyszerkombinációk esetén a hatóanyagok fix kombinációinak előnyben részesítése.

Már hazai adatok is rendelkezésre állnak a különböző antihipertenzív kombinációk terápiahűségéről. Igazolt, hogy a ramipril és amlodipin kombinációk esetén a fix kombináció egyéves perzisztenciája szignifikánsan magasabb. Másrészt a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája egy másik ramiprilalapú fix kombináció, a ramipril/hydrochlorothiazid fix kombinációt is jelentősen felülmúlja.

Mindezek gyakorlati vonatkozása az, hogy amennyiben a beteg szabad kombinációban szedi a ramiprilt és az amlodipint, akkor lehetőleg vonjuk össze fix kombináció formájában (az összes lehetséges dóziskombináció rendelkezésünkre áll). Ugyanakkor fontoljuk meg (más indikáció hiányában), hogy a ramipril/hydrochlorothiazid fix kombinációt váltsuk-e fel ramipril/amlodipin fix kombinációval, hogy így is javíthassunk betegeink terápiahűségén, amelylyel hosszú távon csökkenthetjük a cardiovascularis szövődmények kialakulásának esélyeit.

Az összefoglalóban szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

1. Kiss István (szerk.). A hypertoniabetegség ellátása. (Az MHT szakmai irányelve 2015). Hypertonia és Nephrologia 2015;19(Suppl1):1-38.
2. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2016;133:e38-60.
3. Kékes E, Kiss I, Pál L, et al. A magyar hipertóniás populáció gyógyszeres kezelésének gyakorlata négy év távlatában (2005–2009). Háziorvos Továbbképző Szemle 2010;15:594-9.
4. Nagy I. Vérnyomáscsökkentés és kardiovaszkuláris védelem nagy kockázatú betegek körében. Háziorvos Továbbképző Szemle 2009;14:290-5.
5. Gu Q, Dillon CF, Burt VL, Gillum RF. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. Am J Hypertens 2010;23:38-45.
6. www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=107 (hozzáférés: 2016. 11. 20.).
7. Liberman JN, Hutchins DS, Popiel RG, et al. Determinants of Primary Non-adherence in Asthma-Controller and Dyslipidemia Pharmacology Am J Pharm Benefits 2010;2:111-8.

8. *Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al.* Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J. Hypertens* 2005;23:2101-7.
9. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/ConsumerHealthCare/Medication-Adherence---Taking-Your-Meds-as-Directed_UCM_453329_Article.jsp (hozzáférés: 2016. 11. 20.)
10. <http://www.pgeu.eu/en/policy/5-adherence.html> (hozzáférés: 2016. 11. 20.)
11. *Caro JJ, Salas M, Speckman JL, et al.* Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999;160:31-7.
12. *Claxton AJ, Cramer J, Pierce C.* A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
13. *Williams B.* Drug treatment of hypertension. Most patients will need a treatment cocktail – including a thiazide diuretic. *BMJ* 2003;326:61-2.
14. *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:(Suppl9):2-6.
15. *Farsang Cs.* Kommentár-Stratégiák a terápiahűség javítására az antihipertenzív kezelésben. *Orvostovábbképző Szemle* 2008;15:45-6.
16. *Simonyi G, Ferenci T.* A ramipril/amlodipin fix kombináció perzisztenciája. *Orvosi Hetilap* 2014;155:1875-81.
17. *Simonyi G, Ferenci T, Alföldi S, Farsang C.* Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. *J Int Med Res* 2016;44:1087-91.