

# Statinadherencia akut koszorúér-esemény után

Simon Attila<sup>1</sup>, Kósa István<sup>2</sup>, Vassányi István<sup>3</sup>, Andrassy Gábor<sup>4</sup>, Erdei Ferenc<sup>5</sup>, Kohut László<sup>2</sup>, Páder Katalin<sup>6</sup>, Simon Éva<sup>7</sup>, Szász Károly<sup>8</sup>, Veress Gábor<sup>1</sup>, Tíringer István<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Balatonfüredi Állami Szívkórház, Balatonfüred, <sup>2</sup>Magyar Honvédség Egészségügyi Központ – Honvédkórház, Balatonfüredi Kardiológiai Rehabilitációs Intézet, Balatonfüred, <sup>3</sup>Pannon Egyetem, Műszaki Informatikai Kar, Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központ (EIKFK), Veszprém, <sup>4</sup>Budapesti Szent Ferenc Kórház, Budapest, <sup>5</sup>Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Gyula  
<sup>6</sup>Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest, <sup>7</sup>Soproni Erzsébet Oktató Kórház és Rehabilitációs Intézet, Sopron, <sup>8</sup>Csongrád Megyei Önkormányzat Mellkasi Betegségek Szakkórháza, Deszk  
<sup>9</sup>PTE ÁOK, Magatartástudományi Intézet, Pécs

Levelezési cím.

Dr. Simon Attila, e-mail: [simon.attila@szivkorhaz.hu](mailto:simon.attila@szivkorhaz.hu)

Akut koszorúér-események után a gyógyszeres szekunder prevenció alapvető eszköze a hatékony koleszterincsökkentés, amelynek alapkészítményei a HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok (statinok). Bár a gyógyszer család jelentősen képes mérsékelni az éreseemények ismétlődését, a betegek kitartása a statinterápiához közismerten gyenge, ami részben indokolhatja a célértékek el nem érését, a magas vaszkuláris morbiditást és mortalitást az ismert érbetegek között. **Célok:** Vizsgálatunkban arra a kérdésre keresünk választ, hogy különböző akut koszorúér-esemény után rehabilitációs kezelésben részesült betegek statinszedési szokásai hogyan alakulnak az önbevallás, illetve a receptkiváltások alapján.

**Betegek és módszer:** Prospektív, multicentrikus vizsgálatunkban 7 centrumban bevont 445 beteg (kor 61,3±8,7 év, 70,1% férfi) adatait elemeztük, akinél egyaránt rendelkezésre álltak az önbevallásos és receptkiváltáson alapuló egy éves követési adatok. Közülük 289-en szívinfarktus (AMI-csoport), 53-an perkután revaszkularizáció (PCI-csoport), 103-an szívizom-revaszkularizációs műtét (ACBG-csoport) után kerültek bevonásra. Egy évvel később a betegek kérdőívben, vagy telefoninterjú során nyilatkoztak gyógyszeres kezelésükről. Rendelkezésünkre álltak a receptkiváltás adatai, amely alapján meghatároztuk a gyógyszeradherenciát és -perzisztenciát.

**Eredmények:** Kiinduláskor szignifikánsan kevesebb beteg részesült statinkezelésben az ACBG-műtött csoportban (egész csoport: 95,1%; AMI: 96,9%; PCI: 96,2%; ACBG: 89,3%, a csoportok között jelentős az eltérés,  $p < 0,01$ ). Ugyanakkor itt volt legmagasabb az LDL-koleszterin szintje (egész csoport:  $1,98 \pm 0,79$ ; AMI:  $1,97 \pm 0,81$ ; PCI:  $1,74 \pm 0,68$ ; ACBG:  $2,12 \pm 0,75$  mmol/l, a csoportok között jelentős az eltérés,  $p < 0,01$ ). Egy évvel később az egész populációban a betegek 83,6%-a volt statinkezelésen önbevallás alapján (AMI: 85,0%, PCI: 84,3%, ACBG: 79,4%), nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között. A receptkiváltáson alapuló adatok lényegesen rosszabb képet mutattak (a jó adherenciával bíró betegek aránya az egész csoportban: 53,8%, AMI: 57,1%, PCI: 51,9%, ACBG: 44,8%, különbség nem szignifikáns). Többváltozós lineáris regressziós modellben szintén egyik változó sem volt a statinadherencia önálló prognosztikus tényezője. A betegek perzisztenciája is az AMI-csoportban volt a legjobb.

**Következtetések:** Bár akut koszorúér-betegség utáni rehabilitációban részt vevő betegek nagy arányban részesülnek statinkezelésben, ACBG-műtét utáni betegeknél már kiinduláskor is kisebb arányban van jelen statinkezelés. Egy évvel az esemény után nagyon alacsony a jó adherenciájú betegek aránya.

**Kulcsszavak:** kardiológiai rehabilitáció, statinadherencia, szekunder prevenció

### Statin adherence after acute coronary events

Effective lowering of cholesterol level is the basic element of secondary prevention after acute coronary events. This can be achieved mainly with high dose HMG-CoA reductase inhibitors (statins). Although statins can markedly decrease the risk of repeated vascular events, the patients' poor adherence to this kind of lipid lowering therapy is well known. This can be a reason of high percentage of patients, who do not reach the lipid target values, and can lead to increased cardiovascular morbidity and mortality among patients with former vascular events.

**Aims:** Our aims were to describe statin adherence (using both self-report and medical dispensation data) among different groups of patients, who participated in cardiac rehabilitation after coronary events.

**Patients and methods:** In or prospective, multicenter trial we evaluated the statin therapy and 1 year adherence of 445 patients (age: 61.3±8.7 year, 70.1% men) where both self-reported statin use and medical dispensation data were available. Patients were included in the trial after acute myocardial infarction (AMI group, 289 patients), after percutaneous coronary intervention (PCI group, 53 patients) or after coronary artery bypass graft operation (ACBG group, 103 patients). 12 months after the discharge from rehabilitation patients were asked about their medication in questionnaires, or in standardized telephone interview. Medical dispensation data, that were available from the medical insurance database allowed us to compute medical adherence and persistence.

**Results:** Even at the baseline evaluation significantly less patients took statin in the ACBG group (Total population: 95.1%, AMI: 96.9%, PCI: 96.2%, ACBG: 89.3%,  $p < 0.01$ ). At the same time the LDL cholesterol level was the highest in this group (Total population: 1.98±0.79, AMI: 1.97±0.81, PCI: 1.74±0.68 ACBG: 2.12±0.75 mmol/l,  $p < 0.01$ ). 12 months later 83.6% of the total patient population took statins according to self-report, there were no differences between groups (AMI: 85.0%, PCI: 84.3%, ACBG: 79.4%). Medical dispensation data described a much worse situation the proportion of patients who took at least 80% of prescribed medication was 53.8% in the total population (57.1% in AMI, 51.9% in PCI, and 44.8% in the ACBG groups, no significant differences). Using a multivariable logistic regression model from the baseline variables neither was significant predictors of the variance of statin adherence. The persistence of the patients was the highest in the AMI group.

**Conclusion:** Although high percent of patients had statin treatment, the ACBG group had lower rate of treatment even at the baseline. 12 months later the proportion of patients who are adherent to the statins is particularly low.

**Keywords:** cardiac rehabilitation, statin adherence, secondary preventio

## Bevezetés

Az ateroszklerotikus szívbetegség vezető halálok a nyugati társadalmakban. Már a betegség megjelenése előtt fontos lenne az elsődleges megelőzés minél szélesebb körű alkalmazása, az érbetegséghez kapcsolható rizikófaktorok (pl. dohányzás, elhízás, mozgásszegény életmód, stressz) eliminálása, az érszűkület kialakulásához kapcsolható társbetegségek (pl. magas vérnyomás, cukorbetegség, hypercholesterinaemia) optimális kezelése. Az érbetegség kialakulása után mindezekre a feladatokra még nagyobb hangsúly kerül. Mégis, az éresemények ismétlődésének esélye, az ebből származó halálozási arány elfogadhatatlanul magas (1).

Az érbetegségek utáni kardiológiai rehabilitációt, ahogy azt a folyamatot bemutató legutóbbi szakmai állásfoglalás címe is jelzi, a szekunder prevenció eszközeként tartjuk (2). Alkalmazásával csökkenthető a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás is. Eszközeivel, a fizikai aktivitás emelésével, tréninggel, az egészségügyi táplálkozás kialakításával, a dohányzásról való lemondás támogatásával, a társbetegségek megfelelő kezelésével, betegedukációval, egészségpszichológiai

intervenciókkel, célértékek kijelölésével, mind egy krónikus betegséggel való eredményes megküzdési folyamat kialakítását kívánjuk elősegíteni. Ennek része a gyógyszeres együttműködés javítása is.

A Magyar Kardiovaszkuláris Rehabilitációs Társaság (MKT) 2014-ben fogalmazta meg céljai között a gyógyszeres adherencia javítását. Az adherenciát befolyásoló tényezők megismerését, az egyes koszorúér-események utáni terápiás együttműködés leírását, valamint egységesen kimunkált intervencióval a gyógyszeres adherencia javítását tűztük ki célul. Jelen elemzésünkben a kardiológiai rehabilitációs kezelésben részesült, akut koszorúér-esemény utáni betegek statinadherenciájának alakulását mutatjuk be mind a betegek önbevallásán, mind a receptkiváltási adatok alapján.

## Betegek és módszer

A vizsgálat menetét a folyóirat egy korábbi számában már részletesen ismertettük (3). Prospektív, multicentrikus, önkontroll-csoportos vizsgálatunk „Intenzív életmódi képzés koszorúér-esemény utáni rehabilitáció

során a gyógyszeres adherencia javítása érdekében” címmel ETT TUKEB engedélyt kapott (19950-2/2013/EKU). Hét rehabilitációs centrum 11 osztálya vett részt a betegek bevonásában. Szívinfarktus, perkután koronáriaintervenció, illetve ACBG-műtét utáni elsőbbségi rehabilitációs kezelésre érkező betegeket vontunk be 1:2 arányban a vizsgálat két fázisában. A kellő statisztikai erő biztosításához 1000 beteg programba vonását terveztük. Minden beteg kellő tájékoztatás után írásban nyilatkozott a vizsgálatban való részvételi szándékáról. Az első fázisban standard rehabilitációs kezelés folyt. A második fázisban ezt a gyógyszer-adherenciát javítani célzó standardizált előadásokkal, a beteg figyelmét a célértékekre, életmódi kezelési célokra és figyelmeztető tünetekre figyelmet felhívó kezelőfüzettel, illetve 3 hónappal az esemény után a koleszterincélértékekre figyelmeztető SMS-kampánnyal egészítettük ki. A bevonás után fél évvel, illetve egy év múlva standardizált kérdőíveket küldtünk ki a betegeknek, amelyben rákérdeztünk többek közt gyógyszereszedési szokásaikra is. Akik az egyéves interjút nem küldték vissza, azok körében standardizált telefoninterjút folytattunk, amelynek szintén része volt a gyógyszeres kezelés rögzítése. Ez alapján határoztuk meg az önbevallásos gyógyszeradherenciát. Az eredményeket anonimizálva, a PTE Magatartástudományi Intézetében rögzítettük egy Excel adatbázisban. A vizsgálat elvégzéséhez az MSD Pharma Hungary Kft. nyújtott pénzügyi támogatást az MKRT-nek. A vizsgálók, szerzők pénzügyi támogatásban nem részesültek.

Másik adatforrásunk a Nemzeti Egészségbiztosítási Alap Kezelő (NEAK) volt. A NEAK-nak lejelentett fekvő eseteket, halálozásokat és a gyógyszerkiváltásokat tartalmazó NEAK Tételes Egészségügyi Adattárból (TEA) dolgoztunk. A két forrás egyeztetése alapvetően a kórházi törzsszám és osztálykód alapján történt. Ezen felül az adminisztrációs hibák kiszűrése céljából megköveteltük, hogy létezzen a TEA-ban a bevonást végző ellátónál olyan fekvő eset, amelynek felvételi dátuma és távozási dátuma közé esik a klinikai adatbázisban rögzített bevonási dátum (1 nap hibával). Ha egy beteghez több mint egy megfelelő eset tartozott, akkor az időben elsőt tartottuk meg, mint indexesetet. A követés a kórházból való távozás után indult, 365 napig tartott. A perzisztencia korrekt számításához minden betegre külön meg kell határozni azt az időtartamot, amelyet az általa egy alkalommal tipikusan kiváltott tablettaszám le tud fedni. Ezt az időtartamot perzisztenciárésnek nevezzük. A szakmában elfogadott definíció szerint a beteg perzisztenciája azon a napon szűnik meg, mikor a követés során legelőször van már legalább perzisztenciárés számú napja gyógyszer nélkül.

A perzisztenciárést a NEAK vénytáblái alapján határoztuk meg minden betegre. Az egy napon ugyanazzal az ATC-vel szereplő több vényt összevontuk egyetlen kiváltásba. Döntetlen esetén, például ha 3 alkalommal 30 és szintén 3 alkalommal 60 tablettát váltott ki, a na-

gyobb perzisztenciárést (a példában a 60 napot) adtuk a betegnek.

Az adherencia számításánál úgy jártunk el, hogy figyelembe vettük a receptkiváltások időbeli ütemezését is, tehát egy későbbi nagyobb kiváltás nem teszi jóvá egy korábbi tablettá nélküli időszak hatását. A számításnál a következő képletet használtuk:

$$\text{Adherenciaarány} = 100 - \left( \frac{\text{[kórházon kívül töltött napok közül azok száma, amikor nem volt tablettája]} / \text{[kórházon kívül töltött napok száma]} \times 100 \right)$$

Adherensnek azt vettük, akinél az adherencia 80% felett volt.

Mivel vizsgálatunkban az önbevalláson és a receptkiváltáson alapuló adherenciaadatokat kívánjuk összevetni, elemzésünkbe csak azoknak a betegeknek az adatait használtuk, akiknél mindkét módszer alapján rendelkezünk információval. Ahhoz, hogy az alkalmazott intervenció hatásait kiszűrjük, csak a 2. fázis adataival dolgoztunk.

A betegeket 3 bevonási csoportba soroltuk (AMI, ACBG, PCI). Az akut infarktusos betegek az AMI-csoportba sorolódtak akkor is, ha az akut fázis után egy héten belül PCI történt náluk. Az ACBG-csoportba soroltuk őket, ha egy héten belül műtéti revaszkularizációra kerültek. Az ACBG-műtött betegeket akkor is az ACBG-csoportba soroltuk, ha perioperatív szívinfarktust szenvedtek el, vagy ha egy héten belül PCI vált szükségessé. Az AMI kapcsán nem különítettük el az ST-elevációval járó és ST-elevációval nem járó kórfomat.

Statisztikai elemzés során a független csoportok összehasonlításakor nem paraméteres próbát alkalmaztunk a folytonos változók esetében (mivel ezek Kolmogorov–Smirnov-teszt alapján eltértek a normál eloszlástól), és khi-négyzet próbát, ha kategoriális változókat hasonlítottunk össze. A 12 hónapos adherencia előrejelzésére bináris logisztikus regressziós modelleket hoztunk létre. A független változók közé kerültek a kiinduláskor vizsgált klinikai paraméterek. A modell kialakításánál a Forward: LR-módszert használtuk. A perzisztenciaadatokat elemzéséhez Kaplan–Meier-analízist végeztünk. Az adatok feldolgozásához az IBM SPSS Statistics (23. Verzió) statisztikai programcsomagot használtuk.

## Eredmények

A betegszelekciót az 1. ábra mutatja be. Az 1. fázis betegbevonása 2014. júniustól 2014. októberéig tartott, ezalatt 331 beteget választottunk be. 2014. októbertől 2015. decemberig a 2. fázisba 620 esetet vontunk be. A bevonási hibák, ismételt bevonások után 912 beteg maradt. Kizártuk azokat, akik a bevonás utáni 1 évben kevesebb, mint 300 napot töltöttek kórházon kívül. Végül azoknak a betegeknek az adatait dolgoztuk fel, akik a 2. fázisba kerültek (556), akiknek az önbevallásos (445) adatai rendelkezésre álltak, és akiknél bármely hatóanyag tekintetében voltak receptkiváltáson alapuló



információink (556). Így 445 beteg adatait analizáltuk. Statinkiváltásra vonatkozó receptadatok 400 betegnél voltak elérhetőek. Az egész betegcsoport, illetve a bevonás alapján képzett 3 betegcsoport jellemző klinikai adatait az 1. táblázat tünteti fel.

A szekunder prevencióhoz a betegek rehabilitációs kezelése során használt lipidcsökkentő-kezelést, valamint az ekkor mért vérzsírértékeket a 2. táblázat mutatja be. A betegek magas arányban részesültek vérzsír-csökkentő-kezelésben. Dominált a statinnal történő kezelés. Ebben azonban jelentős különbségeket találtunk az egyes betegcsoportok között; ACBG-műtét után a betegek sokkal kisebb mértékben kaptak bármely vérzsír-csökkentőt ( $p < 0,05$ ), különösen igaz ez a statinkezelésre ( $p < 0,01$ ). Ezetimib és fibrátok nagyon alacsony arányban kerültek alkalmazásra, e tekintetben a csoportok közt nem volt különbség. Mindez a vérzsír-ered-

ményeken is megnyilvánult, az ACBG-műtött csoportban találtuk a legkedvezőtlenebb vérzsírprofil.

Egyéves követésnél a kérdőívre, vagy telefoninterjúra alapozott megítélés alapján az egész populációban 83,6%-os statinszedési arányt detektáltunk, nem volt számottevő eltérés az egyes csoportok között (AMI: 85,0%, PCI: 84,3%, ACBG: 79,4%). A receptkiváltási adatok azonban egész más képet tárnak elénk. Azon betegek aránya, akik a statinreceptjeiket legalább a kórházon kívül töltött követési időszak 80%-ára kiváltották 53,8% volt. Különösen alacsony volt az ACBG-csoportban a gyógyszert rendszeresen szedők aránya (44,8%), amíg AMI után 57,1%, PCI után 51,9% volt a jó adherenciájú betegek aránya, a csoportok közti különbség nem szignifikáns.

Tekintve, hogy a betegcsoportok közt néhány tényezőben (életkor, hipertónia) szignifikáns eltérést találtunk (1. táblázat), illetve, hogy a revaszkularizált csoportban is voltak olyan betegek, akiket korábban szívinfarktussal kezeltek, amely befolyásolhatta gyógyszereszedési szokásaikat, az adherenciával való független kapcsolat megítélésére egy többváltozós bináris regressziós modellt építettünk fel az 1. táblázatban szereplő klinikai tényezőkből. A modell nem szignifikáns ( $p = 0,07$ ), és egyetlen változó sem bizonyult az adherencia önálló prediktorának.

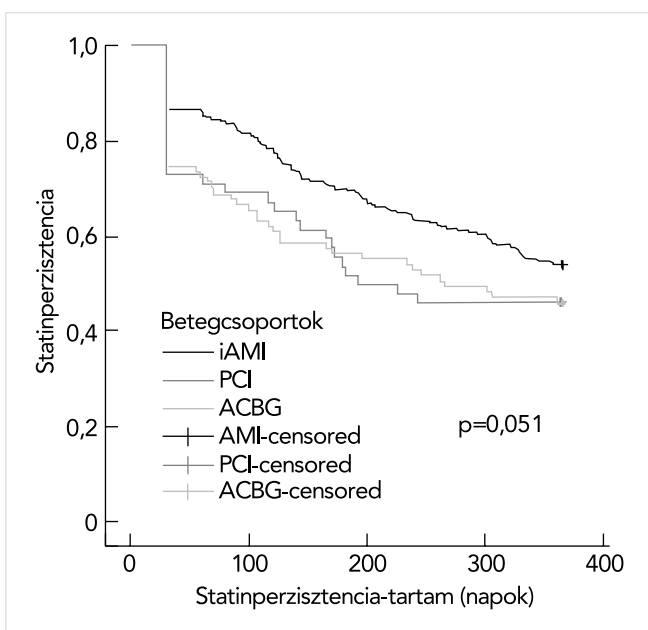
Végül összehasonlítottuk a három csoport statinperzisztenciáját (2. ábra). Az egész mintában mért perzisztencia  $248,4 \pm 138,4$  nap volt, a csoportok között azonban jelentős különbségeket találtunk (AMI:  $263,2 \pm 131,0$ , PCI:  $218,6 \pm 146,9$ , ACBG:  $221,8 \pm 149,2$  nap,  $p < 0,05$ ). Kaplan–Meier-analízis szerint a három betegcsoport betegek tendenciózusan eltértek egymástól a folyamatos gyógyszereszedés tekintetében ( $p = 0,051$ ). Legnagyobb arányban a szívinfarktus után szedték a betegek a gyógyszert folyamatosan, amely a követés kezdetétől meghaladta a PCI-csoport és az ACBG-műtött betegek gyógyszerkiváltását.

**1. TÁBLÁZAT.** A betegcsoportok jellemző klinikai adatai

	<b>Egész csoport (n=445)</b>	<b>AMI után (n=289)</b>	<b>PCI után (n=53)</b>	<b>ACBG után (n=103)</b>	<b>Szignifikancia</b>
Kor (év)	61,3±8,7	60,2±9,1	62,3±8,8	63,9±6,7	$p < 0,002$
Férfinem (%)	312 (70,1%)	200 (69,2%)	34 (64,2%)	78 (75,7%)	ns
Diabetes mellitus (nincs/pre-diabétesz/diabétesz)	287 (66,0%) 22 (5,5%) 126 (29,0%)	196 (69,0%) 15 (5,3%) 73 (25,7%)	31 (63,3%) 1 (2,0%) 17 (34,7%)	60 (58,8%) 6 (5,9%) 36 (35,3%)	ns
Hipertónia	358 (82,1%)	223 (78,5%)	48 (96,0%)	87 (85,3%)	$p < 0,01$
Perifériás verőérbetegség	36 (8,3%)	20 (7,1%)	5 (10,2%)	11 (10,7%)	ns
Szívelégtelenség	38 (8,8%)	21 (7,5%)	6 (12,2%)	11 (10,9%)	ns
Stroke a kórtörténetben	21 (4,8%)	12 (4,2%)	1 (2,0%)	8 (7,8%)	ns
Balkamrai ejekciós frakció %	56,0±10,3	55,7±10,6	58,1±10,5	55,5±9,3	ns
Dohányzás (soha/ex/lemondóban /jelenleg is)	138 (31,8%) 213 (49,1%) 67 (15,4%) 16 (3,7%)	90 (31,7%) 132 (46,5%) 51 (18,0%) 11 (3,9%)	16 (31,4%) 27 (52,9%) 5 (9,8%) 3 (5,9%)	32 (32,3%) 54 (54,5%) 11 (11,1%) 2 (2,0%)	ns
Szívinfarktus a kórtörténetben	331 (74,4%)	289 (100%)	12 (22,6%)	30 (29,1%)	$p < 0,001$

**2. TÁBLÁZAT.** A betegcsoportokban a rehabilitáció során alkalmazott lipidcsökkentő-kezelés és az ekkor mért lipidértékek

	<b>Egész csoport (n: 445)</b>	<b>AMI után (n: 289)</b>	<b>PCI után (n: 53)</b>	<b>ACBG után (n: 103)</b>	<b>Szignifikancia</b>
Bármely lipidcsökkentő szedése	425 (95,5%)	281 (97,2%)	51 (96,2%)	93 (90,3%)	p<0,05
Statinszedés	423 (95,1%)	280 (96,9%)	51 (96,2%)	92 (89,3%)	p<0,01
Ezetimibszedés	19 (4,3%)	13 (4,5%)	0 (0,0%)	6 (5,8%)	ns
Fibrátszedés	6 (1,3%)	5 (1,7%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	ns
Összkoleszterin (mmol/l)	3,68±0,89	3,68±0,89	3,43±0,79	3,80±0,94	p<0,05
LDL-koleszterin (mmol/l)	1,98±0,79	1,97±0,81	1,74±0,68	2,12±0,75	p<0,01
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,03±0,34	1,06±0,31	1,13±0,32	0,89±0,37	p<0,001
Triglicerid (mmol/l)	1,59±0,85	1,52±0,86	1,41±0,68	1,90±0,86	p<0,001



**2. ÁBRA.** Statinperzisztencia a három betegcsoportban (AMI: szívinfarktus után, PCI: katéteres tágitás után, ACBG: szívizom revaszkularizációs műtét után)

## Megbeszélés

Vizsgálatunk egy olyan populációban történt, amely két szempontból is speciális. Egyrészt a bevonás helyszíne intézeti kardiológiai rehabilitáció volt. A magyar betegek csak kis arányban vesznek részt kardiológiai rehabilitációban (4, 5), így feltételezhetünk egyfajta betegszelekciót (az életmód-terápiára nyitottabb, esetleg magasabb szocioökonómiai státuszú betegek). A kardiológiai rehabilitáció önmagában is javítja a gyógyszeradherenciát (6). Másrészt, bár minden ellátóhelyen folyik betegedukáció, amelynek része a gyógyszeres szekunder prevenció javítása, a vizsgálatban résztvevő 7 centrum összehangolta ez irányú tevékenységét, egységesen, magas színvonalon nyújtották ezt a programelemet. Jelenleg nincs bizonyítékunk arra, hogy az intervenció fokozta volna a gyógyszer-adherenciát a standard rehabilitációs szolgáltatáshoz képest. Mégis,

a Magyar Kardiológusok Társasága szervezésében a vizsgálat után elinduló „Túlélési ismeretek szívinfarktust követően” program a vizsgálatunkban alkalmazott-hoz hasonló struktúrával épült fel és jelenleg is számos rehabilitációs intézményben folyik. Így feltételezhetjük, hogy adataink reprezentálják a jelenlegi hazai viszonyokat, vagy egy kissé jobb képet tükrözhetnek, mint ami az egész betegcsoportra jellemző.

Elemzésünk elsődleges célja a gyógyszer-adherencia jellemzése volt. Míg korábbi feldolgozásunkban (3) ennek elsődlegesen pszichoszociális háttérét próbáltuk felfedni, most a különböző koszorúér-események utáni gyógyszereszedési szokásokat kívántuk jellemezni, feltételezve, hogy a csoportok eltérhetnek egymástól. A legtöbb szekunder prevencióval foglalkozó irányelv (7, 8, 9) egységesen kezeli a lezajlott érbetegséget, egy évvel az akut esemény után hasonló kezelési és megelőzési elveket fogalmaz meg.

Az érbetegségek magas ismétlődési kockázatának háttere komplex. A kockázat egy részéért ma még nem, vagy csak kevésbé változtatható rizikó tényezők tehetők felelőssé. Ide kell sorolnunk a genetikai rizikót, a magasabb gyulladáshoz asszociált kockázatot (bár e téren már vannak sikeresen zárult vizsgálatok) (10, 11), környezeti tényezőket (pl. légszennyezettség) (12) és egyes személyiségvonásokat is (13). Ha a befolyásolható standard rizikófaktorokat megfelelően kontrolláljuk is, a reziduális kockázat mértéke a SMART-rizikó score alapján kb. 10% 10 év vonatkozásában (14). Az érbetegségek ismétlődésének jelentős része azonban az ismert, befolyásolható rizikófaktorokhoz köthető, amelyet az éresemények megjelenése után sem tudunk megfelelően kontrollálni. Az EUROASPIRE-vizsgálatok sora immár majd' két évtizede vizsgálja ezt a kérdést. A sorban egymást követő elemzés alapján is azt láthatjuk, hogy a korábban dohányzók kb. 50%-a egy évvel az éresemény után is dohányzik, kb. 80%-a túlsúlyos és bár lassan emelkedik a hipertónia kontrollja, ez még a IV. felmérésben is csak 55,3% volt (15).

Az érrendszeri kockázat jelentős része mind primer, mind szekunder prevencióban az emelkedett koleszterin, különösen az LDL-koleszterin-szinthez köthető. A lipidcé-

lok eléréséhez az életmódi tényezőkön túl nagy dózisú statinkezelésen, kombinációk (ezetimib, PCSK9-gátlók) alkalmazásán keresztül vezethet az út. Mégis, még az alapnak tekinthető statinkezelés tekintetében is jelentős kihívásokkal kell szembenéznünk. A gyógyszeres kezelést illetően különösen rossznak mondható a betegek terápiahűsége mind primer (16), mind szekunder prevenció során (16, 17, 18). A statin-nonadherencia jelentősen emeli a kardiovaszkuláris kockázatot (17, 19, 20), a halálozási arányt szívinfarktus után (16, 20, 21). Ez egyrészt a célérték feletti lipidértékekkel magyarázható, másrészt úgy tekinthetünk a statin-nonadherenciára, mint a krónikus verőérbetegséggel való eredménytelen megküzdés markerére, ami más megküzdési folyamatok (többi gyógyszer folyamatos szedése, gondozásban való részvétel, dohányzás kerülése, rendszeres testmozgás, egészségtudatos táplálkozás stb.) eredménytelenségét is előre vetíti (6, 22, 23). A statinadherencia megítélése is nehéz. A klinikusok leginkább a betegek nyilatkozataira támaszkodhatnak, ami lényegesen jobb képet vetíthet elénk, mint az objektívebb, a receptkiváltásból származó adatokon alapuló megítélés.

Az EUROASPIRE-vizsgálatok alapján az akut vaszkuláris esemény után egy évvel kaphatunk képet a gyógyszeres szekunder prevencióról is. A II–IV. vizsgálatok összehasonlításából láthatjuk, hogy jelentős arányban emelkedett ugyan a vérzsírcsökkentő kezelésben részesülők aránya (15), az V. vizsgálatban a betegeknek mégis alig ötöde érte el a korábbi irányelvben megfogalmazott (24) 1,8 mmol/l LDL-koleszterin-célértéket (25). A MULTI GAP 2012 vizsgálatban a többségében lezajlott CV-esemény miatt igen magas CV-rizikóval bíró betegek körében is csak a betegek 22%-a érte el az akkori 1,8 mmol/l LDL-koleszterin-célértéket (16). Az elért LDL-koleszterin-szint és az adherencia fordítottan arányosak voltak egymással. Az új irányelv (7) pedig ennél lényegesen szigorúbb célt fogalmaz meg, 1,4 mmol/l-t (illetve a kiindulási érték legalább 50%-os csökkentését) tűzi ki célul, illetve két éven belüli éresemény ismétlésénél megfontolható az 1,0 mmol/l célértékre való törekvés is. Az önbevallás alapján magas statinhasználat tehát nem elegendő a lipidcélok eléréséhez. E mögött egyaránt állhat nem megfelelő dóziszválasztás, vagy a betegek alacsony adherenciája.

Bár az egész csoportban egy évvel az esemény után önbevallás alapján mért adataink szinte teljesen megegyeznek az EUROASPIRE IV vizsgálatban hasonló összetételű betegcsoportjában mért 88%-kal (15), a receptkiváltások elemzésével egészen más képet kaptunk a gyógyszereszedésről.

A legtöbb hazai szekunder prevenció vizsgálatban a lezajlott esemény, amely után a szekunder prevenció statinadherenciát a betegek receptkiváltási adatai alapján megítélték, az leginkább akut koronáris szindróma, szívinfarktus volt (17, 18, 26). *Jermendy és munkatársai* 5590 ACS-en átesett beteg csoportjában 2007–2009 között receptkiváltáson alapuló 50%-

os egyéves statinperzisztencia arányt detektált (26). *Tomcsányi* 2013–2015 évi adatgyűjtésében szívinfarktus után a betegek átlagosan 70%-át találta statinadherensnek (18). *Jánosi és munkatársai* 2013–2014 között a Nemzeti Szívinfarktus Regiszterben azonosított 14 843 szívinfarktust elszenvedett beteg adatait elemezték (17). Egy évvel az esemény után jó adherenciát mindössze a betegek 54,4%-ában detektáltak. A vizsgálatunkban mért 57,1% tehát beleilleszkedik a magyar adatok sorába.

Tudunkkal vizsgálatunk az első olyan magyar felmérés, amely a revaszkularizációs kezelésben részesült betegek statinadherenciáját mutatja be receptkiváltási adatok alapján. Az ACBG-műtött betegek önbevalláson alapuló adherenciája nem tért el számottevően a többi csoporttól. A receptkiváltás alapján sem volt szignifikánsan alacsonyabb, mint a másik két csoportban. A perzisztens betegek aránya tendenciaszinten alacsonyabb volt a revaszkularizált csoportokban, a folyamatos szedés időtartama pedig számottevően eltért, szintén a revaszkularizált csoportokban volt alacsonyabb. Ez azért is különösen aggasztó, mert ACBG-műtét után éppúgy megfigyelhető a nonadherens betegek magasabb eseményráta (27), mint akut koronáris szindróma után. Már vizsgálatba vonáskor alacsonyabb arányban részesültek statinkezelésben a műtött betegek. Ezt a hátrányt részben magyarázhatja, hogy ez a betegcsoport idősebb volt, közel harmaduknál már zajlott le szívinfarktus. Így egyrészt koruknál fogva esendőbbek lehettek a mellékhatásokra, másrészt kórtörténetük során tapasztalhattak meg olyan eltérést, amelyet statinasszociálnak tarthattak és emiatt nem kapták a hatóanyagot. *Simonyi és munkatársai* ugyanakkor a MUTIGAP 2013 vizsgálatban az orvos szerepét is kiemelik a lipidcsökkentő-kezelés kezdetén és fenntartásában (28), jelen esetben ez egyaránt jelenti a szívsebészetet, rehabilitációt, háziorvoslást és a területi kardiológiai gondozást. *Kulik és munkatársai* az ACBG-műtét után egy hónappal statint szedők között a nem szedőkhöz képest jelentősen alacsonyabb halálozást [hazard ratio (HR) 0,82, 95% confidence interval (CI) 0,72–0,94], illetve adverz kardiovaszkuláris eseményrátát [HR 0,89, 95% CI: 0,81–0,98] találtak (29). *Björklund és munkatársai* a SWEDEHEART-adatbázis alapján 28 812 izolált ACBG-műtéten átesett beteg sorsát elemezték (27). Műtét utáni időszakban a betegek 93,9%-a kapott statint (ami meghaladta a jelen vizsgálatban általunk mért 89,3%-ot). 8 évvel a műtét után a betegek 77,3%-a még statinkezelésben részesült. A statinadherencia jelentősen alacsonyabb halálozási kockázattal járt (HR 0,56, 95% CI: 0,52–0,60). Irodalmi adatok is megerősítik, hogy ACBG-műtét után kevésbé részesülnek a betegek hatékony szekunder prevenció kezelésben, mint például PCI-kezelésben részesülők (30, 31). Elemzésünk arra hívja fel a figyelmet, hogy erre a betegcsoportra a jelenleginél lényegesen nagyobb figyelmet kell fordítanunk.

## Következtetés

Bár akut koszorúér-betegség utáni rehabilitációban részt vevő betegek nagy arányban részesülnek statin-kezelésben, ACBG-műtét utáni betegeknek már kiinduláskor is kisebb arányban van jelen statinkezelés. Egy évvel az esemény után alacsony a jó adherenciájú betegek aránya. A revaszkularizáció után rosszabb a betegek folyamatos gyógyszeresedési szokása.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az eredeti közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

- Levitan EB, Muntner P, Chen L, et al. Burden of coronary heart disease rehospitalizations following Acute myocardial infarction in older adults. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(3): 323–331. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6653-6>
- Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular Rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology* 2020; (0): 1–42. <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>
- Tiringer I, Andrassy G, Erdei F, et al. A korai rehabilitációban résztvevő iszkémiás szívbetegek gyógyszeres adherenciájának pszichoszociális tényezői. Egy multicentrikus követéses vizsgálat eredményei. *Cardiologia Hungarica* 2017; 47: 419–424. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2017.47.6.419>
- Bonc I, Sebestyén A, Csákvári T, et al. A kardiológiai rehabilitáció teljesítménymutatói Magyarországon. *Orv Hetil* 2019; 160(Suppl 1): 6–12. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31410>
- Bjarnason-Wehrens B, mcegee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(4): 410–8. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e328334f42d>
- Shah ND, Dunlay SM, Ting HH, et al. Long-term Medication Adherence after Myocardial Infarction: Experience of a community. *Am J Med* 2009; 122(10): 961.e7–961.13. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.021>
- Mach F, Bagnat C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 00: 1–78. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; 00: 1–71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular Disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381: 2497–2505. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912388>
- Ridiker PM N, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707914>
- Argacha JF. Air pollution and myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017; 38: 141. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw622>
- Martens EJ, Mols F, Burg MM, Denollet J. Type D personality predicts clinical events after myocardial infarction, above and beyond disease severity and depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2010; 71(6): 778–783. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04765blu>
- Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation* 2016; 134: 1419–1429. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314>
- Kotseva K, De Bacquer G, Jennings C, et al. Time Trends in Lifestyle, Risk Factor Control, and Use of Evidence-Based Medications in

- Patients With Coronary Heart Disease in Europe Results From 3 EU-ROASPIRE Surveys 1999–2013. *Glob Heart* 2017; 12(4): 315–322. e3. <https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2015.11.003>
- Márk L, Reiber I, Parragh G, et al. Lipidcsökkentő kezelés – MULTI GAP 2012 A betegek terápiás együttműködése, statin-perzisztencia. *Metabolizmus* 2013; 11: 177–182.
- Jánosi A, Ofner P, Kiss Z, et al. Szívinfarktust túlélő betegek terápiához való adherenciájának vizsgálata. *Orv Hetil* 2017; 158(27): 1051–1057. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30795>
- Tomcsányi J. Statin gyógyszeresedési gyakorlat myocardialis infarctus után Magyarországon. *Orv Hetil* 2017; 158(12): 443–446. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30687>
- Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wildon TV. Cardiovascular Morbidity Associated with Nonadherence to Statin Therapy. *BJP* 2012; 25: 1035–1043. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.8.1035>
- Tuppin P, Neumann A, Danchin N, de Peretti C, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 363–375. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.05.003>
- Khalaf K, Johnell K, Austin PC, et al. Low adherence to statin treatment during the 1<sup>st</sup> year after an acute myocardial infarction is associated with increased 2<sup>nd</sup>-year mortality risk – an inverse probability of treatment weighted study on 54872 patients, *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* pvaa010, <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa010>
- Hope FH, Binkley GM, Fenton S, et al. Systematic review of the predictors of statin adherence for the primary prevention of cardiovascular disease. *Plos One* 2019; 14(1): e0201196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201196>
- Faridi KF, Peterson ED, mccooy LA, Thomas L, Enriquez J, Wang TY. Timing of first postdischarge follow-up and medication adherence after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016; 1(2): 147–155. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0001>
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer G, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019, 26(8): 824–835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
- Jermendy Gy, Wittmann I, Nagy L, et al. Az orális antidiabetikum terápia perzisztenciája hazai cukorbetegség körében 2007–2009 között. *Metabolizmus* 2011; 9: 21–27.
- Björklund E, Nielsen SJ, Hansson EC, et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDHEART registry. *European Heart Journal* 2020; 41: 1653–1661. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz714>
- Simonyi G. Lipid-lowering therapy and patient adherence in the MULTI GAP 2013 trial. [Lipidcsökkentő terápia és betegadherencia a MULTI GAP 2013 vizsgálat tükrében.] *Orv Hetil* 2014; 155(17): 669–675. <https://doi.org/10.1556/oh.2014.29905>
- Kulik A, Brookhart MA, Levin R, et al. Impact of Statin Use on Outcomes After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2008; 118: 1785–1792. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799445>
- Hlatky MA, Solomon MD, Shilane D, et al. Use of medications for secondary prevention after coronary bypass surgery compared with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 295–301. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.018>
- Iqbal J, Zhang YJ, Holmes DR, et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: insights from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial at the 5-year follow-up. *Circulation* 2015; 131:1269–1277. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013042>