

# Renin-angiotenzin-aldoszteron- rendszer-gátlók fix gyógyszer-kombinációinak egyéves perzisztenciája hypertoniás betegekben

Simonyi Gábor dr.<sup>1, 2, 3</sup> ■ Ferenci Tamás dr.<sup>4</sup> ■ Finta Ervin dr.<sup>5</sup>  
Medvegy Mihály dr.<sup>6</sup> ■ Wittmann István dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Klinikai Központ, Külső Obezitológiai Tanszék, Budapest

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,  
II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

<sup>4</sup>Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Csoport, Budapest

<sup>5</sup>Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kiemelt Hotelszolgálat I., Budapest

<sup>6</sup>Kistarcsai Flór Ferenc Kórház, III. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály, Kistarcsa

Az *Orvosi Hetilap* alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében  
a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

**Bevezetés:** Az európai és a hazai hypertoniaajánlásokban kiemelt helyen szerepelnek a különböző hatóanyagok fix kombinációi. Az antihypertensív terápia első lépésének egy renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer-antagonistának (RAAS-gátló) a kalciumcsatorna-blokkolókkal (CCB) vagy diuretikumokkal alkotott fix kombinációit (FDC) javasolják.

**Célkérdések:** A szerzők célja a RAAS-gátló FDC-k egyéves perzisztenciájának összehasonlítása volt hypertonia indikációjában.

**Módszer:** Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár vényforgalmi adataiból azokat a betegeket választották ki a szerzők, akik a 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. közötti időszakban első alkalommal váltották ki bármely RAAS-gátló FDC-k receptjeit, és akik a bevásárlási időszakot megelőző egy évben nem váltottak ki hasonló készítményeket. A perzisztencia modellezésére a túlélés-analízis klasszikus eszköztárát alkalmazták, ahol a „túlélési” idő a gyógyszer szedésének abbahagyásáig eltelt idő volt.

**Eredmények:** A bevásárlási követelményeknek 443 149 beteg felelt meg. Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló (ACE-gátló)/CCB FDC-k egyéves perzisztenciája 44,59%, az angiotenzin-II-receptor-inhibitor (ARB)/tiazid diuretikum (HCT) FDC-k eredménye 42,52% volt, amelyet az ACE-gátló/indapamid FDC-k 37,27%-kal, az ARB/CCB FDC-k 29,04%-kal, az ACE-gátló/HCT FDC-k 27,47%-kal követtek. Az ACE-gátló/indapamid FDC-hez (referencia) képest az ACE-gátló/CCB-k elhagyásának kockázata 31%-ponttal (HR = 0,69, 95% CI 0,6855–0,6996, p<0,0001), az ARB/HCT FDC-ké 18%-ponttal (HR = 0,82, 95% CI 0,8096–0,8267, p<0,0001) volt kedvezőbb, míg az ACE-gátló/HCT FDC-ké 17%-ponttal (HR = 1,17, 95% CI 1,1562–1,1825, p<0,0001), az ARB/CCB FDC-ké 20%-ponttal (HR = 1,20 95% CI 1,17316–1,2239, p<0,0001) volt kedvezőtlenebb. A 360 napra korlátozott átlagos gyógyszerzedési idő 239,9 nap volt az ACE-gátló/CCB FDC-k, 214,8 nap az ARB/HCT FDC-k, 193,8 nap az ACE-gátló/indapamid FDC-k, 178,8 nap az ARB/CCB FDC-k és 177,6 nap az ACE-gátló/HCT FDC-k esetén.

**Következtetés:** A szerzők hypertoniás betegeken igazolták azt, hogy a RAAS-gátló FDC-k egyéves perzisztenciája jelentős mértékben különbözik. A legelőnyösebbnek az ACE-gátló/CCB FDC-k bizonyultak.

Orv Hetil. 2023; 164(34): 1337–1341.

**Kulcsszavak:** terápiahűség, perzisztencia, antihypertensív terápia, RAAS-gátló FDC-k

## One-year persistence of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors fixed drug combinations in hypertensive patients

**Introduction:** Various fixed combinations of antihypertensive agents are highlighted in European and Hungarian hypertension guidelines. A renin-angiotensin-aldosterone system antagonist (RAAS inhibitor) in combination with calcium channel blockers (CCBs) or diuretics are recommended as the first step in antihypertensive therapy.

**Objectives:** The aim of the authors was to compare the one-year persistence of RAAS inhibitor fixed-dose combinations (FDCs) in hypertension.

**Method:** The authors have analyzed the prescription database of the National Health Insurance Fund and selected patients who first filled prescriptions for any RAAS inhibitor FDC between October 1, 2012, and September 30, 2013, and who did not redeem prescriptions for similar preparations in the year preceding the selection period. Apparatus of survival analysis was used, where “survival” was the time to abandon the medication.

**Results:** A total of 443 149 patients met the selection criteria. The one-year persistence of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor)/CCB FDCs was 44.59%, while that of angiotensin II receptor inhibitor (ARB)/thiazide diuretic (HCT) FDCs was 42.52%. This was followed by ACE inhibitor/indapamide FDCs at 37.27%, ARB/CCB FDCs at 29.04%, and ACE inhibitors/HCT FDCs at 27.47%. Compared to ACE inhibitor/indapamide FDCs (reference), the risk of discontinuing ACE inhibitor/CCBs was 31 percentage points lower (HR = 0.69, 95% CI 0.6855–0.6996,  $p < 0.0001$ ), and the risk of discontinuing ARB/HCT FDCs was 18 percentage points lower (HR = 0.82, 95% CI 0.8096–0.8267,  $p < 0.0001$ ). However, the risk of discontinuing ACE inhibitor/HCT FDCs was 17 percentage points higher (HR = 1.17, 95% CI 1.1562–1.1825,  $p < 0.0001$ ), and the risk of discontinuing ARB/CCB FDCs was 20 percentage points higher (HR = 1.20, 95% CI 1.17316–1.2239,  $p < 0.0001$ ). The average medication adherence time limited to 360 days was 239.9 days for ACE inhibitor/CCB FDCs, 214.8 days for ARB/HCT FDCs, 193.8 days for ACE inhibitor/indapamide FDCs, 178.8 days for ARB/CCB FDCs, and 177.6 days for ACE inhibitor/HCT FDCs.

**Conclusions:** The authors have demonstrated that the one-year persistence of RAAS inhibitor FDCs varies significantly in hypertensive patients. ACE inhibitor/CCB FDCs were found to be the most advantageous.

**Keywords:** adherence, persistence, antihypertensive therapy, RAAS inhibitor FDCs

Simonyi G, Ferenci T, Finta E, Medvegy M, Wittmann I. [One-year persistence of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors fixed drug combinations in hypertensive patients]. *Orv Hetil.* 2023; 164(34): 1337–1341.

(Beérkezett: 2023. április 26.; elfogadva: 2023. május 6.)

### Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CCB = (calcium channel blocker) kalciumcsatorna-blokkoló; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológus Társaság; ESH = (European Society of Hypertension) Európai Hypertonia Társaság; FDC = (fixed-dose combination) fix gyógyszer-kombináció; HCT = (hydrochlorothiazide) hidroklorotiazid; HR = (hazard ratio) kockázati arány; MHT = Magyar Hypertonia Társaság; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; RAAS = (renin-angiotensin-aldosterone system) renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; SE = (standard error) standard hiba

A hypertonia hazánkban népbetegségnek számít, mivel a Központi Statisztikai Hivatal 2019. évi adatai szerint a felnőtt lakosság körében gyakorisága 3979,9/10 000 fő volt [1]. A cardiovascularis szövődmények elkerülése érdekében fontos a vérnyomáscélértékek és -céltartományok mielőbbi elérése és megtartása [2]. Az MHT és az ESC/ESH hypertoniaajánlásaiban a fix gyógyszer-kombinációk (FDC-k) előtérbe helyezését javasolják [3, 4].

Az ajánlások a RAAS-gátlók CCB-kkel vagy diuretikumokkal alkotott fix kombinációját részesítik előnyben a hypertonia kezelésében.

### Célkitűzések

A hazai és az európai hypertoniaajánlások mentén a RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum FDC-k egyéves perzisztenciáját és ezek különbségeit vizsgáltuk magasvérnyomás-diagnózissal rendelkező betegeknél.

### Betegek és módszer

Azokat a betegeket választottuk ki az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adattárából, akik 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között hypertonia indikációjával (BNO: I10H0) első alkalommal váltották ki bármilyen RAAS-gátló/CCB vagy diuretikus készítmény fix kombinációját. Kizártuk azokat a betegeket, akik a beválasztási periódust megelőző 12 hónapban a fenti készítmények receptjeit kiváltották. A vizsgálatba bevont betegek receptkiváltásait 14 hónapig, de legkésőbb

2014. november 30-ig követtük. A követési időszak alatt elhalálozott betegeket kizártuk elemzésünkéből. 60 napos gyógyszerkihagyást („grace” periódus [türelmi idő]) megengedve [5] vizsgáltuk, hogy a betegek milyen arányban maradtak az elsőként kiváltott bármely RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum FDC-n. A gyógyszerkiváltási adatok 30 napos időközönként voltak elérhetők az OEP adattárában. Ebben az értelemben, ha a betegek az egyéves megfigyelési időszak utolsó két hónapjában nem váltották ki a receptet, attól még lehetett 12 hónapos a perzisztenciájuk.

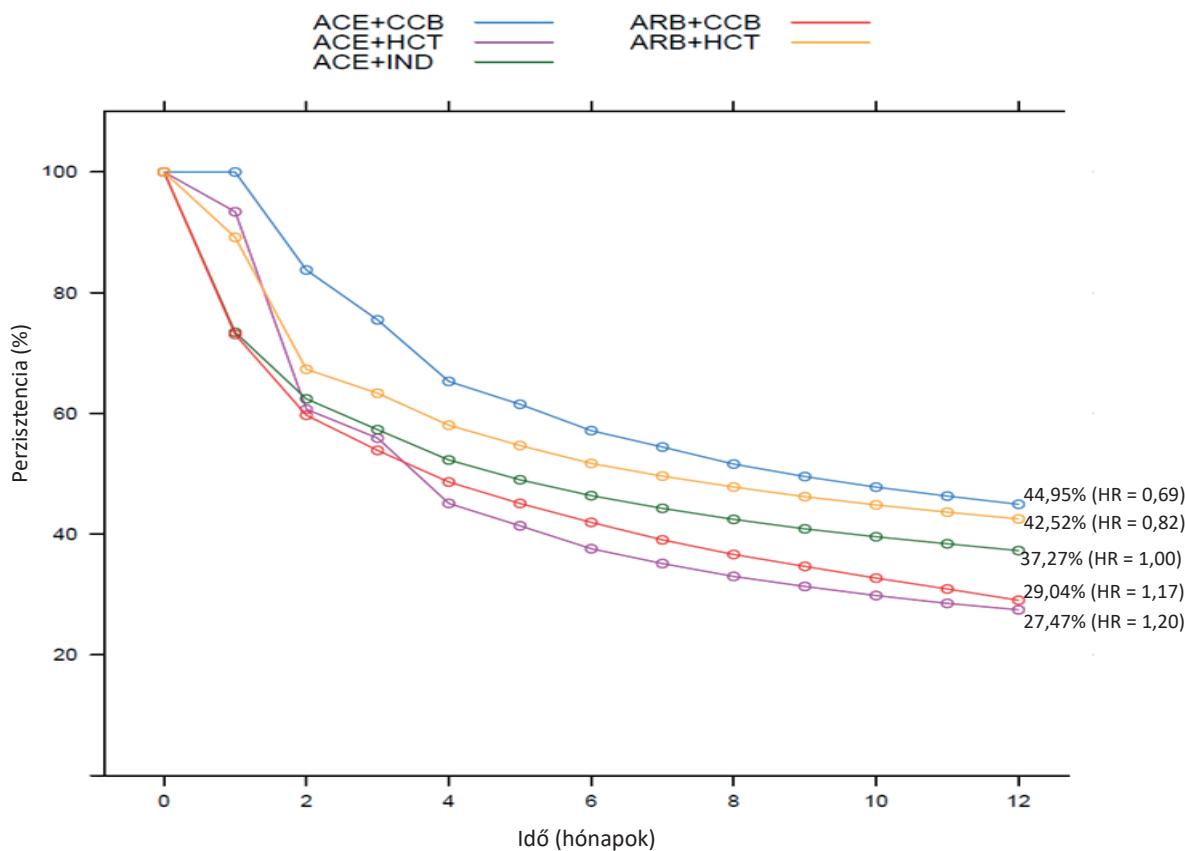
A túlélés-analízis klasszikus eszköztárát alkalmaztuk a perzisztencia modellezésére a RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum FDC-knél, ahol ezek első kiváltásától egészen a gyógyszerkiváltások abbamaradásáig eltelt időt tekintettük a „túlélési idő”-nek. Vizsgálatunkban a gyógyszer-kombináció típusa volt az egyetlen magyarázó változó. A gyógyszerperzisztencia-adatokat 30 napos időközönként tudtuk elérni az OEP adatbázisában, és diszkrét idejű túlélést becsültünk, majd ezt ábrázoltuk az idő függvényében. Komplementer log-log link függvényt használó általánosított lineáris modellt becsültünk a modellezéshez, amely a jól ismert (folytonos idejű) túlélés-elemzés bevált diszkrét idejű megfelelője volt [6, 7]. Az egyes készítmények közötti kockázati arányt

úgy ellenőriztük, hogy hozzáadtuk a modellhez a gyógyszer és az eltelt idő interakcióját, majd összehasonlítottuk ennek a – szaturált – modellnek az illeszkedését az eredeti modellével. Amennyiben a nem proporcionalitás nem volt jelentős, úgy meghatároztuk a gyógyszerkeszítés abbahagyásának kockázati arányát (HR) is, ahol a referenciának az öt FDC közül a harmadik (középső helyezés) legjobb perzisztenciával rendelkező FDC-t tekintettük. Az összes FDC esetében a 12 hónapra korlátozott átlagos túlélési (gyógyszerkeszítési) időt is kiszámoltuk [8].

## Eredmények

A bevonási követelményeknek 443 149 beteg felelt meg. A bevonási időszakban (2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között) 127 757 beteg kezdett ACE-gátló/indapamid, 124 154 ACE-gátló/CCB, 109 707 ARB/HCT, 67 989 ACE-gátló/HCT és 13 542 beteg ARB/CCB fix kombinációt.

A vizsgált FDC-k egyéves perzisztenciája a következők szerint alakult: ACE-gátló/CCB 44,59%, ARB/HCT 42,52%, ACE-gátló/indapamid 37,27%, ARB/CCB 29,04%, ACE-gátló/HCT 27,47% (1. ábra). Mivel a nem proporcionalitás nem volt jelentős, meghatározhatuk az egyes FDC-k elhagyásának kockázati arányát (HR), ahol



1. ábra A RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum FDC-k egyéves perzisztenciája

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló; CCB = kalciumcsatorna-blokkoló; FDC = fix gyógyszer-kombináció; HCT = hidroklorotiazid; HR = kockázati arány; IND = indapamid; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

referenciacsoportnak a perzisztencia szempontjából középen elhelyezkedő ACE-gátló/indapamid csoportot választottuk.

Az ACE-gátló/indapamid FDC-hez (referencia) képest az ACE-gátló/CCB-k elhagyásának kockázata 31%-kal (HR = 0,69, 95% CI 0,6855–0,6996,  $p < 0,0001$ ), míg az ARB/HCT FDC-ké 18%-kal (HR = 0,82, 95% CI 0,8096–0,8267,  $p < 0,0001$ ) volt kisebb, ugyanakkor az ACE-gátló/HCT FDC-ké 17%-kal (HR = 1,17, 95% CI 1,1562–1,1825,  $p < 0,0001$ ), míg az ARB/CCB FDC-ké 20%-kal bizonyult nagyobbak (HR = 1,20, 95% CI 1,17316–1,2239,  $p < 0,0001$ ).

A 360 napra korlátozott átlagos gyógyszerzedési idő 239,9 (SE: 0,36) nap volt az ACE-gátló/CCB FDC-k, 214,8 (SE: 0,42) nap az ARB/HCT FDC-k, 193,8 (SE: 0,4) nap az ACE-gátló/indapamid FDC-k, 178,8 (SE: 1,21) nap az ARB/CCB FDC-k és 177,6 (SE: 0,5) nap az ACE-gátló/HCT FDC-k esetén (2. ábra).

## Megbeszélés

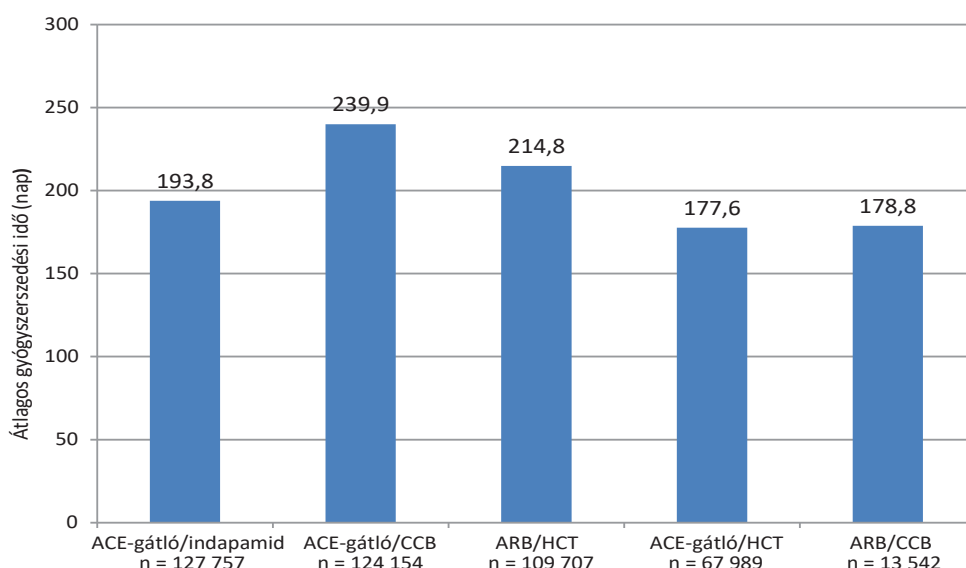
A hazai (MHT) és az európai (ESC/ESH) hypertonia-ajánlások [3, 4] elsőként is kombinációs terápiát javasolnak, amelyek RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum FDC-ket jelentenek.

Nemzetközi adatok nem állnak rendelkezésre, amelyekben a vizsgálatunkban szereplő FDC-ket vetették volna össze a terápiahűség szempontjából. Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a legutóbbi hypertonia-irányelvekben javasolt FDC-k között is lényeges különbség mutatkozhat a terápiahűség szempontjából. Hazai „real world” vizsgálatunkban igazoltuk, hogy az ACE-gátló/

CCB FDC-k rendelkeztek a legjobb egyéves perzisztenciával hypertóniás betegeknél. Ezeket követték az ARB/HCT FDC-k, majd az ACE-gátló/indapamid, ARB/CCB, majd az ACE-gátló/HCT FDC-k. A legjobb (ACE-gátló/CCB) és a legrosszabb (ACE-gátló/HCT) egyéves perzisztenciával rendelkező FDC-k között mintegy 17%-pontos különbség mutatkozott.

Korábbi vizsgálatunkban a RAAS-gátlók közül az ACE-gátló/CCB FDC-k egyéves perzisztenciáját tanulmányoztuk. Igazoltuk, hogy e hatóanyagcsoporton belül [9] a ramipril/amlodipin fix kombináció rendelkezett a legjobb egyéves perzisztenciával (54%), amelyet a perindopril/amlodipin (46%), a lizinopril/amlodipin (37%), a felodipin/amlodipin (26%) és a trandolapril/verapamil (12%) követett. Másik publikációnkban a ramipril/amlodipin szabad és fix kombinációinak terápiahűségét tanulmányoztuk [10]. A ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája 54% volt, amely 20%-ponttal túlta felül a szabad kombináció perzisztenciáját. Két ramiprilalapú fix kombináció (ramipril/amlodipin és ramipril/HCT) egyéves terápiahűségének vizsgálata során [11] a ramipril/amlodipin fix kombináció 25%-ponttal kedvezőbb egyéves perzisztenciával rendelkezett a ramipril/HCT fix kombinációhoz képest (54% vs. 29%). Más, cardiovascularis készítményekkel végzett hazai vizsgálatok [12] is hangsúlyozták a terápiahűség fontosságát ezekben a kórképekben, és különböző, validált kérdőívek is hasznosak lehetnek az adherencia felmérésére [13, 14].

Jelen vizsgálatunk kiemelte az ajánlásokban szereplő RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum FDC-hatóanyagcso-



2. ábra

A RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum FDC-k 360 napra vonatkoztatott átlagos gyógyszerzedési ideje

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló; CCB = kalciumcsatorna-blokkoló; FDC = fix gyógyszer-kombináció; HCT = hidroklorotiazid; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

A bevonási időszakban (2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között) 127 757 beteg kezdett ACE-gátló/indapamid, 124 154 ACE-gátló/CCB, 109 707 ARB/HCT, 67 989 ACE-gátló/HCT és 13 542 beteg ARB/CCB fix kombinációt.

portok terápiahűségének különbségeit, amelyek figyelembevétele segítséget adhat a mindennapokban a terápiaválasztáshoz.

## Következtetés

Nagy esetszámú, a mindennapos gyakorlatból az OEP adatbázisának gyógyszerkiváltási adatait elemezve igazoltuk, hogy jelentős különbségek tapasztalhatók a hipertoniaajánlások által preferált RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum FDC-k egyéves terápiahűsége között.

## Korlátok

Vizsgálatunk számos limitációval rendelkezik.

- Adatbázisunkban csak összesítve volt elérhető a követési idő, ezért a perzisztenciaadatokat nem tudtuk a vizsgálatba történő bevonás, azaz az első vénykiváltás időpontja szerint megbontani. Eszerint egyéves perzisztenciába tartozott az a beteg is, aki 2012. október 1-jétől 2013. szeptember 30-ig volt perzisztens, és az is, aki a 2013. szeptember 30-tól 2014. szeptember 30-ig tartó időszakban váltott ki recepteket, ezért a perzisztenciát esetlegesen befolyásoló tényezőket nem tudtuk vizsgálni.
- A primer nonadherenciát nem vizsgáltuk (a beteg nem váltotta ki a felírt gyógyszert, illetve ha kiváltotta, nem szedte be).
- Vizsgálatunk módszertani limitációja az volt, hogy nem rendelkezünk adatokkal a potenciális „confounderekről”, azaz azokról a változókról, amelyek egyszerre befolyásolhatták a gyógyszerrendelést és az adherenciát (például nem, életkor, szociogazdasági helyzet, kísérő betegségek).
- Vizsgálatunk fontos limitációja volt, hogy a betegek gyógyszerkiváltását befolyásolhatta az esetek egy részében a kezelőorvos döntése (például mellékhatások, hatásosság, kísérő betegségek megjelenése stb.) az adott FDC-terápia abbahagyásáról, másik antihipertenzívum indításáról.

*Anyagi támogatás:* A szerzők a közlemény megírásáért nem részesültek anyagi támogatásban.

*Szerzői munkamegosztás:* S. G.: A vizsgálat hipotézisének kidolgozása, az adatgyűjtés megtervezése, az adatok értékelése, a kézirat megszövegezése. F. T.: A vizsgálat adatainak statisztikai feldolgozása, az ehhez kapcsolódó módszerek ismertetése, a kézirat szövegezése. F. E., M. M. és W. I.: Az adatok értékelése, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Hungarian Central Statistical Office. Hypertension. [Központi Statisztikai Hivatal. Magas vérnyomás.] Available from: <https://www.ksh.hu/ffi/1-12.html> [accessed: 25. 04. 2023]. [Hungarian]
- [2] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1625–1636. Erratum: *Lancet* 2021; 397: 1884.
- [3] Farsang C, Járasi Z, Nemcsik J, et al. The professional guidelines of the Hungarian Hypertension Society. [A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve.] *Hyperton Nephrol.* 2018; 22(6 klsz.): 1–48. [Hungarian]
- [4] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3021–3104. Erratum: *Eur Heart J.* 2019; 40: 475.
- [5] Arnet I, Abraham I, Messerli M, et al. A method for calculating adherence to polypharmacy from dispensing data records. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36: 192–201.
- [6] Singer JD, Willett JB. *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence.* Oxford University Press, New York, NY, 2003.
- [7] Mills M. *Introducing survival and event history analysis.* Sage Publications, London, 2011.
- [8] Willett JB, Singer JD. Investigating onset, cessation, relapse, and recovery: why you should, and how you can, use discrete-time survival analysis to examine event occurrence. *J Consult Clin Psychol.* 1993; 61: 952–965.
- [9] Simonyi G, Ferenci T, Finta E, et al. One-year persistence of fixed-dose combinations of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive patients. [Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló/kalciumcsatorna-blokkoló fix gyógyszer-kombinációk egyéves perzisztenciája hipertóniában.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 343–348. [Hungarian]
- [10] Simonyi G, Ferenci T. Medication adherence with the fixed combination of ramipril and amlodipine. [A ramipril/amlodipin fix kombináció perzisztenciája.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 1882–1888. [Hungarian]
- [11] Simonyi G, Ferenci T, Alfvöldi S, et al. Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. *J Int Med Res.* 2016; 44: 1087–1091.
- [12] Jánosi A, Ferenci T, Bársony G, et al. Practice of antiplatelet therapy in acute myocardial infarction. [A trombocita-aggregáció-gátló kezelés gyakorlata heveny szívinfarktuszban.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 743–749. [Hungarian]
- [13] Papp-Zipernovszky O, Klinovszky A, Buzás N. Illness knowledge of type 2 diabetes patients: the Hungarian validation of Diabetes Knowledge Test. [Betegségismeret 2-es típusú diabéteszsel élők körében: a Diabetes Knowledge Test magyar nyelvű validálása.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 870–877. [Hungarian]
- [14] Glasser SP, Vitolins M, Rocco MV, et al. Is medication adherence predictive of cardiovascular outcomes and blood pressure control? The systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). *Am J Hypertens.* 2022; 35: 182–191.

(Simonyi Gábor dr.,  
Budapest, Tétényi út 12–16., 1115  
e-mail: bmbel3@gmail.com)