

Az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló/ kalciumcsatorna-blokkoló fix gyógyszer-kombinációk egyéves perzisztenciája hypertóniában

Simonyi Gábor dr.¹ ■ Ferenci Tamás dr.² ■ Finta Ervin dr.³
Igaz Iván dr.⁴ ■ Balogh Sándor dr.⁵
Gasparics Roland dr.¹ ■ Medvegy Mihály dr.⁶

¹Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

²Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Csoport, Budapest

³Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kiemelt Hotellszolgálat I., Budapest

⁴Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Gastroenterológiai Profil, Budapest

⁵Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Alapellátási Intézet, Pécs

⁶Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, III. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály, Kistarcsa

Bevezetés: A legfrissebb európai hypertoniaajánlás a magas vérnyomás kezelésére első terápiás lehetőségnek javasolja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer antagonistáknak (RAAS-gátlók) a kalciumcsatorna-blokkolókkal (CCB) vagy diuretikumokkal alkotott fix kombinációit (FDC). Az antihypertensív terápia során a terápiához az egyik jelentős tényező a nemkívánatos cardiovascularis események csökkentésében.

Célkitűzés: A szerzők célja a hypertonia indikációjában indított angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók (ACE-gátlók)/CCB FDC-k egyéves perzisztenciájának összehasonlítása volt.

Módszer: A retrospektív vizsgálatban a szerzők a 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. közötti időszakban első alkalommal, bármely ACE-gátló/CCB FDC-k receptjeit kiváltó betegeket választottak ki, akik a megelőző 12 hónapban hasonló készítményekkel nem részesültek antihypertensív terápiában. A vénykiváltási adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár vényforgalmi adatbázisa szolgáltatta. A perzisztencia modellezésére a túlélés-analízis klasszikus eszköztárát alkalmazták, ahol a 'túlélési' idő a gyógyszer szedésének abbahagyásáig eltelt idő volt.

Eredmények: A bevonási követelményeknek 124 388 beteg felelt meg. A ramipril/amlodipin FDC egyéves perzisztenciája 54% volt, amelyet a perindopril/amlodipin FDC 47%-os, a lizinopril/amlodipin 36%-os, a ramipril/felodipin 26%-os és a trandolapril/verapamil 12%-os eredménye követett. A ramipril/amlodipin FDC-hez képest (referencia) a perindopril/amlodipin FDC elhagyásának kockázata 30%-kal (HR = 1,30, p<0,0001), a lizinopril/amlodipin FDC-é 79%-kal (HR = 1,79, p<0,0001) volt magasabb, míg a ramipril/felodipin FDC-é (HR = 2,28, p<0,0001) mintegy kétszeres, a trandolapril/verapamil FDC-é (HR = 4,13, p<0,0001) pedig több mint négyszeres volt. A 360 napra korlátozott átlagos gyógyszerzedési idő 270,2 nap volt a ramipril/amlodipin FDC, 242,7 nap a perindopril/amlodipin FDC, 211,2 nap a lizinopril/amlodipin FDC, 186,3 nap a ramipril/felodipin FDC, míg 125,7 nap a trandolapril/verapamil FDC esetén.

Következtetések: A szerzők igazolták, hogy a hypertonia indikációjában alkalmazott ACE-gátló/CCB FDC-k egyéves perzisztenciája jelentősen különbözött. A betegadherencia szempontjából a legelőnyösebbnek a ramipril/amlodipin FDC bizonyult.

Orv Hetil. 2019; 160(9): 343–348.

Kulcsszavak: adherencia, perzisztencia, antihypertensív terápia, ACE-gátló/CCB FDC

One-year persistence of fixed-dose combinations of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive patients

Introduction: The most recent European guidelines for the treatment of hypertension suggest the use of renin-angiotensin-aldosterone system antagonists (RAAS inhibitors) and calcium channel blockers (CCBs) or diuretics fixed-dose combinations (FDCs) as the first therapeutic option. In antihypertensive therapy, the patient's adherence is one of the most important factors in reducing unwanted cardiovascular events.

Aim: Our aim was to assess the one-year persistence of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) and CCB FDCs in hypertensive patients.

Method: Authors have analysed the prescription database of the National Health Insurance Fund in Hungary on pharmacy claims between October 1, 2012 and September 30, 2013. Those patients were identified who filled prescriptions for FDCs of ACEI and CCBs prescribed for the first time for hypertensive patients and who had not received similar drugs during the year before. Apparatus of survival analysis was used, where 'survival' was the time to abandon the medication.

Results: 124 388 patients met the inclusion criteria. One-year persistence rate and hazard ratio (HR) of discontinuation in patients with ramipril/amlodipine FDC was 54% (HR = 1.00, reference), perindopril/amlodipine 47% (HR = 1.30, $p < 0.0001$), lisinopril/amlodipine 36% (HR = 1.79, $p < 0.0001$), ramipril/felodipine 26% (HR = 2.28, $p < 0.0001$) and trandolapril/verapamil 12% (HR = 4.13, $p < 0.0001$). The average survival time of drug limited to 360 days was 270.2 days for ramipril/amlodipine FDC, 242.7 days for perindopril/amlodipine FDC, 211.2 days for lisinopril/amlodipine FDC, 186.3 days for ramipril/felodipine FDC and 125.7 days for trandolapril/verapamil FDC.

Conclusions: The authors demonstrated that the one-year persistence of ACEI/CCB FDCs was significantly different in hypertensive patients. Ramipril/amlodipine FDC was more advantageous for patient adherence.

Keywords: adherence, persistence, antihypertensive therapy, ACEI/CCB FDCs

Simonyi G, Ferenci T, Finta E, Igaz I, Balogh S, Gasparics R, Medvegy M. [One-year persistence of fixed-dose combinations of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertensive patients]. *Orv Hetil.* 2019; 160(9): 343–348.

(Beérkezett: 2018. november 8.; elfogadva: 2018. november 20.)

Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CCB = (calcium channel blocker) kalciumcsatorna-blokkoló; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológus Társaság; ESH = (European Society of Hypertension) Európai Hypertonia Társaság; FDC = (fixed-dose combination) fix gyógyszer-kombináció; HR = (hazard ratio) kockázati arány; MHT = (Hungarian Society of Hypertension) Magyar Hypertonia Társaság; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RAMONA = Ramipril és Amlodipin fix kombináció hatásosságának MONitorozása és beavatkozás-sal Nem járó Adatgyűjtése; SE = (standard error) standard hiba

Hazánkban mind férfiakban, mind nőkben a cardiovascularis betegségek jelentik a vezető halálóki tényezőket [1]. Régóta ismert, hogy a kezeletlen hypertonia két és félszeresére növeli az ischaemiás szívbetegségnek, hat-szorosára a szívelégtelenségnek és ötszörösére a stroke-nak a kockázatát [2].

A hypertonia kezelése során a vérnyomáscélértékek elérése alapvető fontosságú a későbbi cardiovascularis szövődmények elkerülése érdekében. Hazánkban a férfiak mintegy 40%-a, míg a nők körülbelül 44%-a éri el a vérnyomáscélértékeket, ami azt jelenti, hogy e téren van még tennivaló [3]. A vérnyomás-céltartományok mielőbbi elérését preferálja a 2018. évi ESC/ESH hypertoniaajánlás, aminek az egyik eszköze lehet a korai fix gyógyszer-kombinációk alkalmazása [4]. A fix gyógyszer-kombinációkkal gyorsabban és hatásosabban érhető el a vérnyomáscélértékek. Az ajánlás két hatóanyag-

nak, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS-) gátló készítményeknek (ACE-inhibitor vagy ARB) a kalciumcsatorna-blokkolókkal (CCB) vagy a diuretikumokkal alkotott fix kombinációját részesíti előnyben.

Célkitűzések

A 2018. évi ESC/ESH ajánlás szellemében jelen munkánkban azt elemezzük, hogy a preferált fix gyógyszer-kombinációk közül az ACE-gátló/CCB fix kombinációk egyéves terápiahűsége hogyan alakult hazánkban, illetve milyen különbségek lehetnek közöttük, továbbá a betegadherencia szempontjából melyek lehetnek a legkedvezőbbek.

Betegek és módszer

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adattárából azokat a betegeket emeltük ki, akik hypertonia indikációjával (BNO: I10H0) a 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. közötti időszakban első alkalommal váltottak ki bármilyen ACE-gátló/CCB fix kombinációt tartalmazó készítményt (bármilyen dóziskombinációban). E betegek közül azok kerültek bele elemzésünkbe, akik a beválasztási periódust megelőző 12 hónapban nem váltottak ki egyet sem a fenti készítmények receptjeiből. E betegek receptkiváltásait minden esetben 14 hónapig, de legkésőbb 2014. november 30-ig kísértük figyelemmel. Elemzésünkéből kizártuk a követés alatt elhalálozottakat. Vizsgálatunkban a nemzetközileg elfogadott, 60 napos gyógyszerkihagyást ('grace period' – tü-

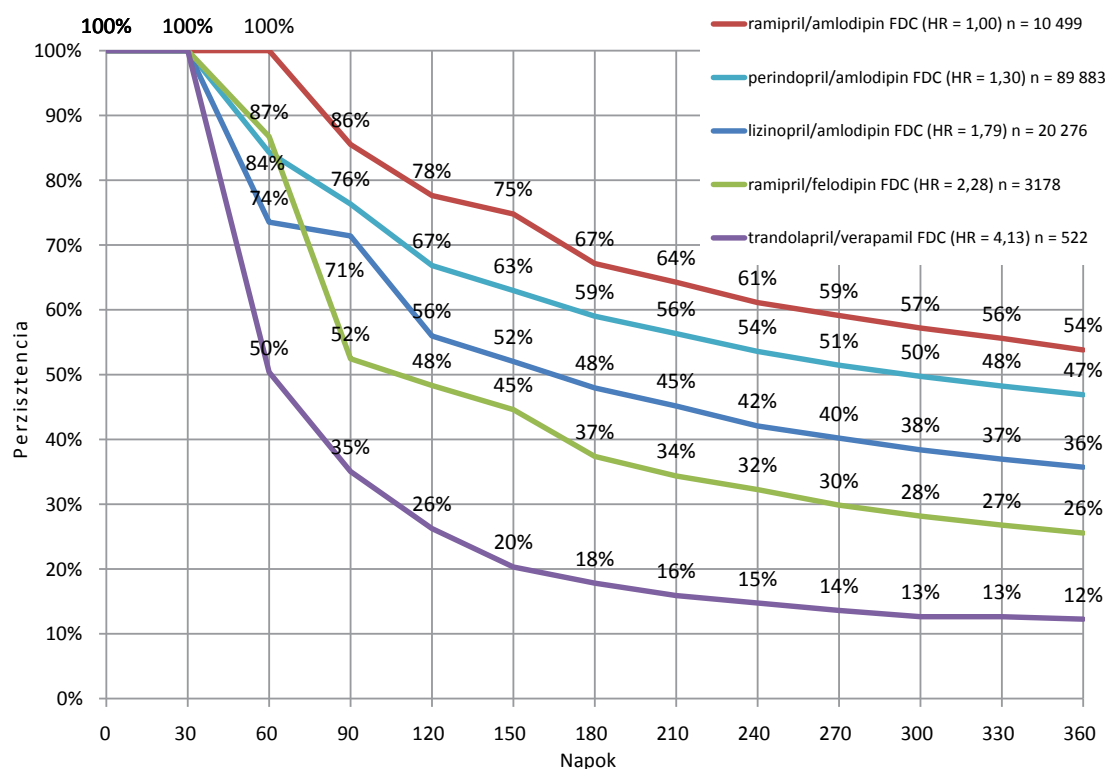
relmi idő) tolerálva tanulmányoztuk, hogy a vizsgálatunkba bevont betegek mekkora hányada maradt az adott ACE-gátló/CCB fix kombinációs terápián. Az OEP adattárában a gyógyszerkiváltási adatok 30 napos időközönként voltak elérhetőek.

A perzisztencia modellezésére a túlélés-analízis klasszikus eszköztárát alkalmaztuk az ACE-gátló/CCB fix kombinációknál, amelyben az e készítmények szedésének elkezdésétől, illetve ezek abbahagyásáig eltelt idő volt a 'túlélési idő'. Tanulmányunkban a gyógyszer-kombináció típusa volt az egyetlen magyarázó változó. Mivel a gyógyszerperzisztencia-adatok 30 napos időközönként voltak elérhetőek az OEP adattárában, diszkrét idejű túlélést becsültünk, és ezt ábrázoltuk az idő függvényében. A modellezéshez komplementer log-log link függvényt használó általánosított lineáris modellt becsültünk, amely a jól ismert (folytonos idejű) túléléselemzés bevált diszkrét idejű megfelelője volt [5, 6]. Az egyes készítmények közötti házard proporcionalitását úgy ellenőriztük, hogy hozzáadtuk a modellhez a gyógyszer és az eltelt idő interakcióját, majd összehasonlítottuk ennek a – szaturált – modellnek az illeszkedését az eredeti modellel. Amennyiben a nem proporcionalitás nem volt jelentős, úgy meghatároztuk a gyógyszerszedés abbahagyásának házardját (HR) is, amelynek során a referenciának a legjobb egyéves perzisztenciával rendelkező fix kombinációt tekintettük. Az összes fix kombináció esetében a 12 hónapra korlátozott átlagos túlélési (gyógyszerszedési) időt is kiszámoltuk [7].

Eredmények

A bevonási követelményeknek 124 358 beteg felelt meg. A 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között tartó bevonási időszakban e betegek közül 10 499 kezdett ramipril/amlodipin, 89 883 perindopril/amlodipin, 20 276 lizinopril/amlodipin, 3178 ramipril/felodipin, míg 522 trandolapril/verapamil fix gyógyszer-kombinációt.

A ramipril/amlodipin fix gyógyszer-kombináció egyéves perzisztenciája 54%-os lett, a perindopril/amlodipin terápiáé 47%-os, amelyet a lizinopril/amlodipin 36%-os eredménye követett, majd ezt a ramipril/felodipin 26%-os és a trandolapril/verapamil 12%-os 12 hónapos eredményei zárták (1. ábra). A perzisztenciaadatok elemzésekor kiderült, hogy e fix kombinációkat egy hónap elteltével minden DFC esetében még kiváltották a betegek, de ezt követően már jelentős különbségek mutatkoztak. A ramipril/amlodipin fix kombináció a második hónapban is 100%-os perzisztenciával rendelkezett, míg a többi fix kombinációt kiváltó betegek aránya már csökkent. A legnagyobb arányban a trandolapril/verapamilt szedők részaránya mérséklődött, mivel ez a 60. napra 50%-ra zuhant. A ramipril/felodipint szedők 60 napos perzisztenciája még megelőzte a lizinopril/amlodipint szedőkéét, de ezt követően a két perzisztenciagörbe kereszteződött. Ennek hátterében az állt, hogy a ramipril/felodipin perzisztencia a 90. napra 52%-ra zuhant, míg a lizinopril/amlodipint szedőké 71%-ra mérséklődött.



1. ábra

Az ACE-gátló/CCB FDC-k egyéves perzisztenciája

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; CCB = kalciumcsatorna-blokkoló; FDC = fix gyógyszer-kombináció; HR = kockázati arány

A fél éves perzisztenciaadatok már előrevetítették az egy éves sorrendet. A ramipril/amlodipin esetében a betegek 67%-a, a perindopril/amlodipint szedők 59%-a, a lizinopril/amlodipint használók 48%-a, a ramipril/felodipin csoportba tartozók 37%-a használta az adott FDC terápiát, míg a sort a trandolapril/verapamil zárta a maga 16%-os, 180 napos eredményével.

Egy év elteltével a fél éves sorrend már nem változott, bár minden terápiás csoport perzisztenciája csökkent. A második fél év során a betegek lemorzsolódásának üteme mérséklődött, mivel a terápiát elhagyók aránya ekkor 6 és 13% között mozgott. A legjobban a ramipril/amlodipin teljesített 54%-os eredménnyel, amelyet a perindopril/amlodipin 47%-os, a lizinopril/amlodipin 36%-os, a ramipril/felodipin 26%-os és a trandolapril/verapamil 12%-os egy éves perzisztenciája követett. Ezek az eredmények azt jelentették, hogy jelentős különbségek mutatkoztak az ACE-gátló/CCB-k fix kombinációi között a vizsgálat egy éve alatt a betegek terápiahűsége szempontjából. A két véglet (ramipril/amlodipin és trandolapril/verapamil) egy éves perzisztenciája között 42 százalékpontos különbség jelentkezett. A ramipril/amlodipin egy éves perzisztenciája 7 százalékponttal haladta meg a perindopril/amlodipinét, amely viszont 11 százalékponttal volt kedvezőbb, mint a lizinopril/amlodipin egy éves adata. Ez utóbbihoz képest a ramipril/felodipin 10 százalékponttal teljesített gyengébben, míg a sort – ehhez képest jelentős leszakadással – 14 százalékpontos különbséggel a trandolapril/verapamil zárta.

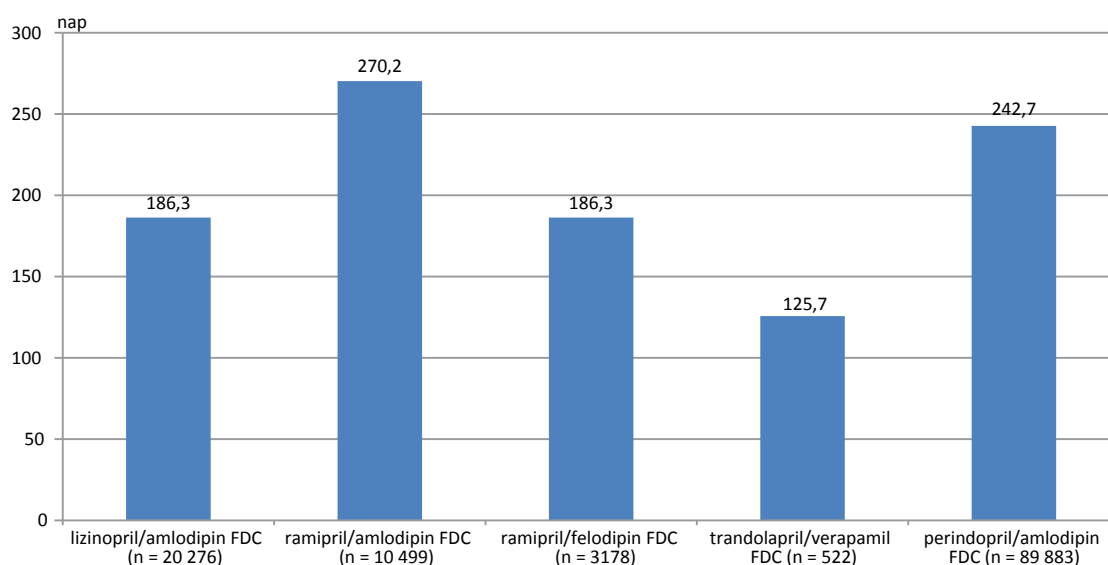
Tekintettel arra, hogy a nem proporionalitás nem volt jelentős, meghatározhattuk az egyes hatóanyagok abbahagyásának kockázatát is, amelynél referenciacsoportnak a legjobb egy éves perzisztenciával rendelkező ramipril/amlodipin fix kombinációt választottuk ki. Eredményeink azt igazolták, hogy a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest az összes többi ACE-gátló/

CCB fix kombináció elhagyásának kockázata szignifikánsan magasabbnak bizonyult. Számszerűen ez azt jelentette, hogy a ramipril/amlodipin terápiához (referencia) képest a perindopril/amlodipin elhagyásának a kockázata 30%-kal (HR = 1,30, $p < 0,0001$), a lizinopril/amlodipin kezelésé 79%-kal (HR = 1,79, $p < 0,0001$) volt magasabb, amit a ramipril/felodipint szedők esetében talált mintegy kétszeres (HR = 2,28, $p < 0,0001$) gyógyszerel-hagyási kockázat követett. Ebből a szempontból is a trandolapril/verapamil fix kombináció szerepelt a legrosszabbul a maga több mint négyszeres (HR = 4,13, $p < 0,0001$) kockázatával.

Az összes ACE-gátló/CCB fix kombináció esetében meghatároztuk a 12 hónapra korlátozott átlagos túlélési (azaz a gyógyszereszedési) időt is. A 360 napra korlátozott átlagos gyógyszereszedési idő 270,2 (SE: 1,09) nap volt a ramipril/amlodipin, 242,7 (SE: 0,42) nap a perindopril/amlodipin, 211,2 (SE: 0,9) nap a lizinopril/amlodipin, 186,3 (SE: 2,12) nap a ramipril/felodipin, míg 125,7 (SE: 4,42) nap a trandolapril/verapamil fix kombinációkat szedők esetében (2. ábra).

Megbeszélés

A korábbi hazai (MHT) és a legfrissebb (ESC/ESH) hipertoniaajánlások egyaránt az ACE-gátló + kalciumcsatorna-blokkoló kombinációk előtérbe helyezését javasolják a hipertonia kezelésében [4, 8]. A korábbi európai ajánláshoz képest [9] a jelenlegiben [8] már elsőként is kombinációs terápiát javasolnak, ezen belül kiemelten a RAAS-gátló/CCB vagy diuretikum fix kombinációkat. A jelenlegi európai irányelvek fényében lehetnek relevánsak vizsgálatunk eredményei: ebben a RAAS-gátlók közül az ACE-gátló/CCB fix gyógyszer-kombinációk egy éves perzisztenciáját vizsgáltuk, amelyek a vizsgált időszakban hazánkban forgalomban voltak. Eredménye-



2. ábra

Az ACE-gátló/CCB FDC-k 360 napra vonatkoztatott átlagos gyógyszereszedési ideje

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; CCB = kalciumcsatorna-blokkoló; FDC = fix gyógyszer-kombináció; n = betegek száma

ink azt igazolták, hogy a ramipril/amlodipin fix kombináció rendelkezett a legjobb egyéves perzisztenciával (54%), amelyet a perindopril/amlodipin (47%), a lizinopril/amlodipin (36%), a felodipin/ramipril (26%) és a trandolapril/verapamil (12%) követett (1. ábra). A ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest valamennyi vizsgált ACE-gátló/CCB fix kombináció szignifikánsan nagyobb kockázattal rendelkezett a terápia elhagyásának vonatkozásában. Az előbbi eredményekkel volt összhangban az egyes fix kombinációk 360 napra vonatkoztatott átlagos gyógyszeresedési ideje, amely az előbbi sorrendet követte (2. ábra).

Egy korábbi publikációnkban a ramipril/amlodipin szabad és a ramipril/amlodipin fix kombinációik terápiahűségének elemzésekor [10] a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája 54%-osnak bizonyult. Érdekességként megemlíthető, hogy a ramipril és az amlodipin szabad kombináció ebben a vizsgálatunkban tapasztalt 34%-os egyéves perzisztenciája a mostani vizsgálatunkban szereplő lizinopril/amlodipin fix kombináció 36%-os eredményével mutatott hasonlóságot.

Egy másik perzisztenciavizsgálatunkban [11] két ramiprilalapú fix kombináció (ramipril/amlodipin és ramipril/hidroklorotiazid) egyéves terápiahűségét több mint 39 000 beteg adatainak elemzésével tanulmányoztuk. Eredményeink azt igazolták, hogy a ramipril/amlodipin fix kombináció mintegy 25 százalékpontos perzisztenciaelönnyel rendelkezett a ramipril/hidroklorotiazid fix kombinációhoz képest (54% *versus* 29%). Jelen vizsgálatunkkal összehasonlítva egy másik tanulmányunkban közölt ramipril/hidroklorotiazid perzisztencia (29%) hozzávetőlegesen a felodipin/amlodipin egyéves perzisztenciájának (26%) felelt meg. Ehhez hasonlóan alakult a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest a terápia elhagyásának házárdja, amely a ramipril/hidroklorotiazid esetében 2,32, míg a felodipin/amlodipin terápian lévők esetében 2,28 volt.

A hazai [10, 11] és a nemzetközi adatok [12] egyaránt azt igazolták, hogy az egyes vérnyomáscsökkentő készítmények szabad és fix kombinációinak terápiahűsége között átlagosan 20 százalékpontos különbség is lehet, mégpedig a fix kombinációk javára. Mindezek miatt a fix kombinációkat kell előtérbe helyezni az antihypertenzív terápiaiban [4].

Vizsgálatunk ugyanakkor felhívja a figyelmet arra, hogy az antihypertenzív terápiaiban preferált fix kombináció (ACE-gátló/CCB) különböző hatóanyagait tartalmazó készítmények között is jelentős különbségek lehetnek a terápiahűség vonatkozásában.

A mindennapi gyakorlatban eredményeink figyelembevétele segíthet az optimális ACE-gátló/CCB fix kombináció kiválasztásában, mivel a magasabb terápiahűséggel rendelkező készítmények esetén hatékonyabban, rövidebb idő alatt érhetjük el a vérnyomáscélértékeket. Ennek tükrében megemlíthető, hogy a hazai RAMONA-vizsgálat [13] egy alcsoportelemzésében a nagy cardiovascularis kockázattal rendelkező, a korábbi an-

tihypertenzív terápia ellenére a vérnyomáscélértékeket el nem érő 2-es típusú cukorbeteg hipertóniásokban a ramipril/amlodipin terápia bevezetésének 4. hónapjára a betegek 69,8%-a érte el a célvérnyomást.

Következtetések

Az OEP gyógyszerkiváltási adatbázisát elemző vizsgálatunkban az ACE-gátló/CCB fix kombinációk egyéves terápiahűségét elemeztük hipertóniás betegekben. Eredményeink azt igazolták, hogy jelentős különbségek lehetnek az egyes készítmények egyéves perzisztenciája között, amelyeket figyelembe véve növelhető hipertóniás betegek terápiahűsége, a célvérnyomás-elérés aránya. Ez pozitív hatással lehet hosszabb távon a cardiovascularis szövődmények kockázatának csökkenésére, amely mind az egyén, mind a népegészségügy szintjein is nagy jelentőségű lehet.

Limitációk

- Vizsgálatunkban a perzisztenciaadatokat nem tudtuk a vizsgálatba történő bevonás, azaz az első vénykiváltás időpontja szerint megbontani, mert adatbázisunkban csak összesítve volt elérhető a követési idő, amely szerint ugyanúgy az egyéves perzisztenciába tartozott az a beteg, aki 2012. október 1-jétől 2013. szeptember 30-ig volt perzisztens, és az is, aki 2013. szeptember 30-tól 2014. szeptember 30-ig. Mindezek miatt a vizsgálati periódus alatt a perzisztenciát befolyásoló tényezőkben történt esetleges változásokat nem tudtuk vizsgálni.
- Vizsgálatunkban a primer nonadherenciát nem vizsgáltuk (a beteg nem váltotta ki a felírt gyógyszert, illetve ha kiváltotta, de nem szedte be).
- Vizsgálatunk legfontosabb módszertani limitációja abban áll, hogy nem állt rendelkezésünkre adat a potenciális 'confounderekről', azaz mindazon változókról, amelyek egyszerre befolyásolhatták a gyógyszerrendelést és az adherenciát (például nem, életkor, szociogazdasági helyzet, kísérő betegségek).

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: S. G.: A vizsgálat hipotézisének kidolgozása, az adatgyűjtés megtervezése, a kézirat megszerkesztése. F. T.: A vizsgálat adatainak statisztikai feldolgozása, az ehhez kapcsolódó módszerek ismertetése, a kézirat szerkesztése. F. E., I. I., B. S., G. R., M. M.: A vizsgálat hipotézisének kidolgozása, a kézirat megszerkesztése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Kovács K, Tóth G. State of health. In: Monostori J, Óri P, Spéder Zs. (eds.) Demographic portrait 2015. Report on the status of the Hungarian population. [Egészségi állapot. In: Monostori J, Óri P, Spéder Zs. (szerk.) Demográfiai portré 2015. Jelentés a magyar népesség helyzetéről.] Központi Statisztikai Hivatal, Népeségtudományi Kutatóintézet, Budapest, 2015; pp. 95–114. [Hungarian]
- [2] Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25: 305–313.
- [3] Kiss I, Paksy A, Kékes E, et al. Efficient, cardiovascular risk-dependent therapy of patients with hypertension according to the data from database of the Hungarian Hypertension Registry. [A hypertóniás betegek cardiovasculariskockázat-függő hatékony terápiája a Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján.] *Hypertension Nephrol.* 2017; 21(Suppl 1): S11–S18. [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.
- [5] Singer JD, Willett JB. Applied longitudinal data analysis: modeling change and event occurrence. Oxford University Press, New York, NY, 2003.
- [6] Mills M. Introducing survival and event history analysis. Sage Publications, London, 2011.
- [7] 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.
- [8] Kiss I. (ed.) Professional and organisational guidelines of treatment of hypertension (The guideline of Hungarian Society of Hypertension, 2015). [A hypertóniabetegség ellátása (A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve, 2015).] *Hypertension Nephrol.* 2015; 19(Suppl 1): 1–38. [Hungarian]
- [9] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.
- [10] Simonyi G, Ferenci T, Medvegy M, et al. One year persistence of free and fixed dose combinations of perindopril/amlodipine. [A perindopril/amlodipin szabad és fix kombinációk egyéves terápiahűsége.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1421–1425. [Hungarian]
- [11] Simonyi G, Ferenci T. Persistence on treatment with the fixed combination of ramipril and amlodipine. [A ramipril/amlodipin fix kombináció perzisztenciája.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 1882–1888. [Hungarian]
- [12] Simonyi G, Ferenci T, Alföldi S, et al. Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. *J Int Med Res.* 2016; 44: 1087–1091.
- [13] Simonyi G. Benefits of fixed dose combination of ramipril/amlodipine in hypertensive diabetic patients: A subgroup analysis of RAMONA trial. *Chin Med J.* 2016; 129: 1224–1228.

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

„Beneficium accipere libertatem vendere est.” (Publilius Syrus)
(A jótétemény elfogadása a szabadság feladása.)