

Ötéves sztatínperzisztencia akut myocardialis infarktus után, korábban sztatint nem szedőkben

Simonyi Gábor dr.^{1, 2, 3, 4} ■ Ferenci Tamás dr.⁵
Finta Ervin dr.⁶ ■ Medvegy Mihály dr.⁷

¹Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest
²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Külső Obezitológiai Tanszék,
Budapest
³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai, Diabetológiai Centrum, Pécs
⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika,
Obezitológiai Tanszéki Csoport, Budapest
⁵Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Csoport, Budapest
⁶Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kiemelt Hotelszolgálat I., Budapest
⁷Kistarcsai Flór Ferenc Kórház, III. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály, Kistarcsa

Az *Orvosi Hetilap* Szerkesztőségének felkérésére készített tanulmány.

Bevezetés: A cardiovascularis betegségek szekunder prevenciójában kiemelkedő szerepet játszanak a sztatínok. Az akut myocardialis infarktust követően az „evidence-based” gyógyszeres terápia egyik meghatározó eleme a sztatinkezelés.
Célkitűzés: A szerzők célja a sztatinterápia öt éves perzisztenciájának vizsgálata és az egyes hatóanyagok terápiahűségének összehasonlítása volt, akut szívizominfarktust követően.

Módszer: A szerzők először azokat a betegeket választották ki az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisából, akik 2009. 01. 01. és 2009. 12. 31. között akut szívizominfarktus BNO-kódjaival szerepeltek. Ezt követően azokat a betegeket emelték ki, akik ebben az időszakban bármely sztatín hatóanyag receptjét kiváltották, és a bevételeztést megelőző egy évben sztatínrecept-kiváltással nem rendelkeztek. Minden beteg sztatínrecept-kiváltását 5 évig követték 60 napos „grace” periódust tolerálva. A vizsgált időszak alatt elhunyt betegeket kizárták a vizsgálatból. A perzisztencia modellezésére a túlélés-analízis klasszikus eszköztárát alkalmazták, amelynél a „túlélési” idő a gyógyszer szedésének abbahagyásáig eltelt idő volt.

Eredmények: 6192 beteg felelt meg a bevételeztési követelményeknek. A rozuvasztatin öt éves perzisztenciája 24,40%, a fluvasztatiné 16,79%, az atorvasztatiné 15,47%, míg a szimvasztatiné 11,46% volt. A sztatínszedés – megengedve a „switch”-et az egyes hatóanyagok között – öt éves perzisztenciája 30,48% volt. A rozuvasztatinhoz (referencia) képest az atorvasztatin elhagyásának kockázata 37%-ponttal (HR = 1,37, 95% CI: 1,29–1,46 p<0,001), a fluvasztatiné 65%-ponttal (HR = 1,65, 95% CI: 1,47–1,85, p<0,001), míg a szimvasztatiné 66%-ponttal (HR = 1,66, 95% CI: 1,36–2,00, p<0,001) volt nagyobb. A 60 napra korlátozott átlagos gyógyszereszedési idő 9,4 hónap volt a szimvasztatin, 18,5 hónap a fluvasztatin, 22,3 hónap az atorvasztatin, míg 28,4 hónap a rozuvasztatin esetében.

Következtetés: A szerzők akut szívizominfarktuson átesett betegek öt éves sztatínszedését vizsgálva megállapították, hogy jelentősen csökken a terápiahűség ennyi idő elteltével, illetve jelentős különbségek mutatkoztak az egyes sztatín hatóanyagok között. A legmagasabb öt éves perzisztenciával a rozuvasztatin rendelkezett.

Orv Hetil. 2024; 165(5): 171–176.

Kulcsszavak: terápiahűség, perzisztencia, szívizominfarktus, sztatínok

Five-year persistence of statins after acute myocardial infarction in statin-naïve patients

Introduction: Statins play a prominent role in the secondary prevention of cardiovascular disease. Following acute myocardial infarction, statin therapy is a key component of “evidence based” drug therapy.

Objective: The authors’ aim was to investigate the five-year persistence of statin therapy and to compare the therapeutic efficacy of the individual agents following acute myocardial infarction.

Method: The authors first selected patients from the Hungarian National Health Insurance Fund database who presented with acute myocardial infarction ICD (International Classification of Diseases) codes between 01/01/2009 and 31/12/2009. Patients who had any statin drug prescription filled during this period and had no statin prescription filled in the year prior to selection were included. Each patient's statin prescription fill was followed for 5 years, tolerating a 60-day grace period. Patients who died during the study period were excluded from the study. To model persistence, the classical survival analysis toolkit was used, where the "survival" time was the time until drug discontinuation.

Results: 6,192 patients met the inclusion criteria. The persistence rate had fallen with rosuvastatin to 24.40%, with fluvastatin to 16.79%, to atorvastatin 15.47%, and with simvastatin to 11.46% after five years. The five-year persistence of statins – allowing for the switch between individual agents – was 30.48%. Compared to rosuvastatin, the risk of discontinuing atorvastatin increased by 37% points (HR = 1.37, 95% CI: 1.29–1.46 p<0.001), that of fluvastatin by 65% points (HR = 1.65, 95% CI: 1.47–1.85, p<0.001), while that of simvastatin by 66% points (HR = 1.66, 95% CI: 1.36–2.00, p<0.001). The average duration of medication, limited to 60 days, was 9.4 months for simvastatin, 18.5 months for fluvastatin, 22.3 months for atorvastatin, and 28.4 months for rosuvastatin.

Conclusion: The authors examined the five-year statin persistence of patients who suffered from an acute myocardial infarction. They have found that the adherence to statin therapy significantly decreased after such a period of time, and that there were significant differences between the individual statin agents. Rosuvastatin had the highest five-year persistence.

Keywords: adherence to therapy, persistence, myocardial infarction, statins

Simonyi G, Ferenci T, Finta E, Medvegy M. [Five-year persistence of statins after acute myocardial infarction in statin-naïve patients]. *Orv Hetil.* 2024; 165(5): 171–176.

(Beérkezett: 2023. november 11.; elfogadva: 2023. december 11.)

Rövidítések

BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; HMG-CoA = (β -hydroxy- β -methylglutaryl coenzyme) 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A; HR = (hazard ratio) kockázati hányados; LDL = (low-density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; NSTEMI = (non-ST-elevation myocardial infarction) ST-elevációval nem járó myocardialis infarktus; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; SE = (standard error) standard hiba; STEMI = (ST-elevation myocardial infarction) ST-elevációval járó myocardialis infarktus

A sztatinterápia jelenleg is meghatározó szerepet játszik a cardiovascularis betegségek primer és szekunder prevenciójában [1]. Az akut szívizominfarktus nagyon nagy cardiovascularis kockázattal jár, és ennek megfelelően a lipidcélértékek is igen szigorúak. Ebben az esetben az LDL-koleszterin célértéke <1,4 mmol/l, de ennek elérése mellett a kiinduláskori LDL-koleszterin-szint legalább 50%-os csökkentése is szükséges. A lipidcélértékek változását, szigorodását mi sem jellemzi jobban, mint hogy a tanulmányunkba bevont betegeknél (lásd később) ez még ennél magasabb volt (<1,8 mmol/l). Az LDL-koleszterin-cél elérésének első számú eszközei a sztatínok. A sztatínok a koleszterin-bioszintézisben részt vevő HMG-CoA-reduktáz enzimet gátolják, amely csökkenti az intracelluláris koleszterinszintet. Ennek hatására megnő a hepatocyták sejt felszínén az LDL-receptor-expresszió, fokozva a véráramból az LDL-koleszterin-felvételt, aminek hatására csökken a vér LDL-koleszterin-, illetve az ApoB-tartalmú lipoproteinek (beleértve a triglicerid-

ekben gazdag particulumokat is) szintje. A nagy intenzitású sztatinterápia átlagosan mintegy 50%-kal, míg a közepes intenzitású kb. 30–50%-kal csökkenti az LDL-koleszterin-szintet [2]. Akut coronaria szindrómában (kontraindikáció és ismert intolerancia hiányában) már az akut ellátás során – az LDL-koleszterin-szinttől függetlenül – nagy intenzitású sztatinterápia javasolt, amelyet folytatni kell – az LDL-koleszterin-célérték elérésére – a legmagasabb tolerálható adagban [1].

A sztatinterápia nem megfelelő terápiás hatásainak hátterében kis részben genetikai, nagyobb részben adherenciaproblémák állnak [3, 4]. Az alacsony sztatínadherencia akut myocardialis infarktust követően növeli a mortalitást az akut eseményt követő években [5]. Hazánkban 2010. január 1-jén 12 fekvőbetegosztály bevonásával indult el a Magyar Infarktus Regiszter, majd 2014. január 1-jétől a programban való részvétel minden egészségügyi szolgáltató számára kötelezővé vált. A regiszter adatainak részletes feldolgozásában szerepelnek a betegek elbocsátásakor javasolt hatóanyagok között a sztatínok is. Az akut szívizominfarktust 2010. január 1. és 2013. december 31. között elszennvedettek adatainak feldolgozása során igazolták, hogy STEMI-t követően a betegek 93,4%-ának, míg NSTEMI után 92,3%-uknak javasoltak a sztatínok [6]. Egy hazai vizsgálatban Tomcsányi akut szívizominfarktus után átlagosan 70%-os egyéves sztatínadherenciát talált. Az akut myocardialis infarktust követő halálozást a 2. évben igen magasnak (26,2%) találta [7]. Ennek okai szerteágazóak lehetnek, aminek hátterében – többek között – a sztatinnonadherencia, illetve a mellkasi panaszok kezdetétől az ér

megnyitásaig eltelt idő áll [8]. *Jánosi és mtsai* vizsgálták a szívinfarktus hazai incidenciáját, a betegek ellátását és prognózisát a különböző fejlettségű járásokban. Az incidencia a STEMI esetében az alacsony fejlettségű járásokban volt nagyobb, míg az NSTEMI gyakoriságát a lakóhely fejlettségi szintje nem befolyásolta. A fejlettebb területeken az infarktus miatt kezelt betegek idősebbek voltak, kórelőzményükben gyakoribb volt a szívinfarktus. A fejletlenebb területek betegeinél a kórelőzményben szereplő stroke volt gyakoribb. A katéteres érmegnyitás gyakorisága hasonló volt mindhárom fejlettségű járáskategóriában, mindkét típusú infarktus esetén, ami azt igazolta, hogy a korszerű ellátáshoz való hozzáférést a lakóhely, illetve annak fejlettségi szintje nem befolyásolta [9].

Célkitűzés

A szerzők célja a sztatinterápia ötéves perzisztenciájának vizsgálata és az egyes hatóanyagok terápiahűségének összehasonlítása volt, akut szívizominfarktust követően.

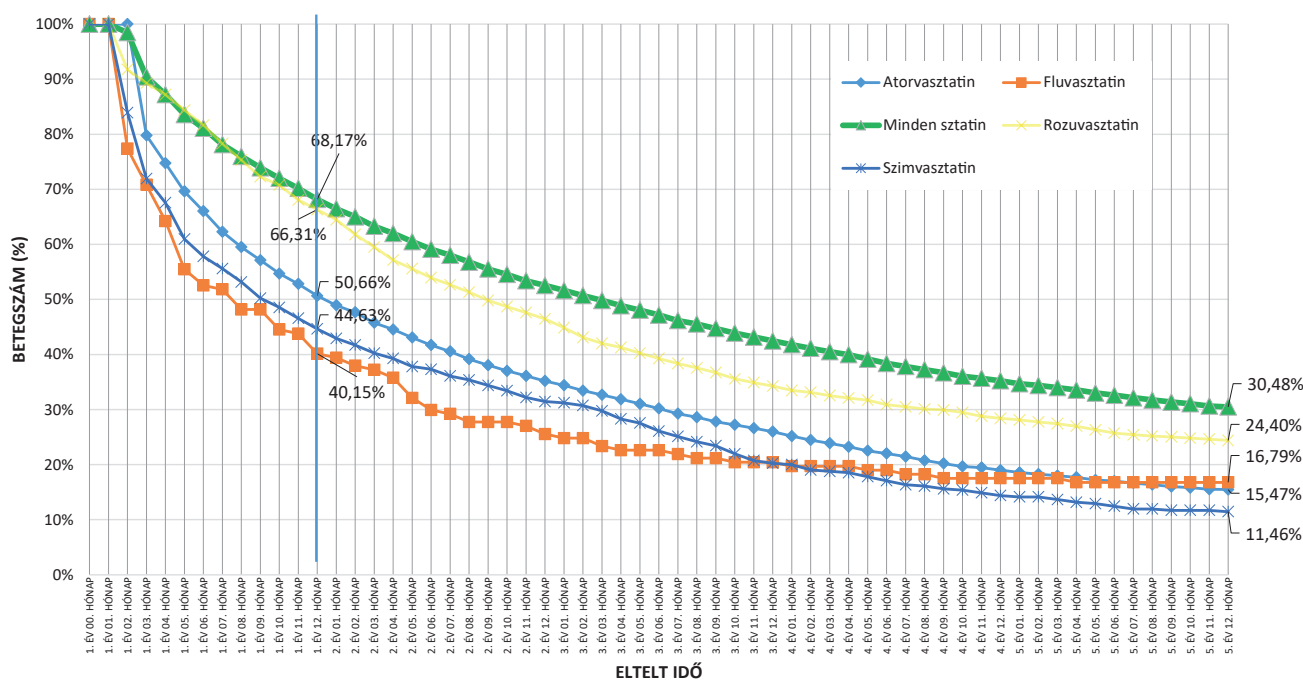
Betegek és módszer

Azokat a betegeket választottuk ki az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisából, akiket a 2009. január 1. és 2009. december 31. közötti időszakban akut myocardialis infarktus BNO-kódjaival rögzítettek kezelőorvosai. A betegek körét tovább szűkítettük azzal, hogy e betegek első alkalommal váltottak ki bármilyen sztatín hatóanyagú (atorvasztatin, fluvasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin) receptet. Kizártuk azokat, akik a beválasztási periódust megelőző 12 hónapban a

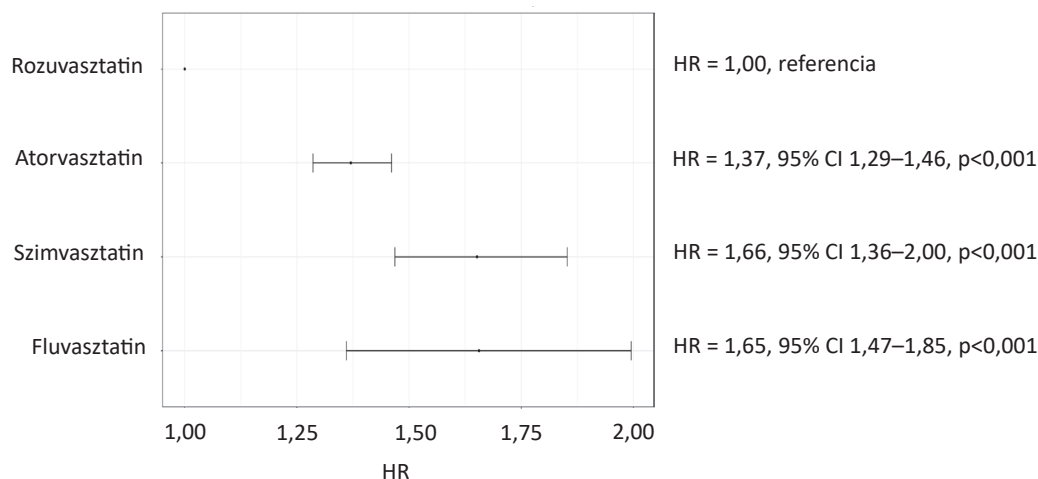
fenti készítmények receptjeit kiváltották, azaz a beválasztottak sztatinnaiiv betegeknek voltak tekinthetők. A fenti bevonási kritériumoknak megfelelt betegek receptkiváltásait öt évig (60 hónapig) követtük. A követési időszak alatt elhalálozott betegeket kizártuk elemzésünkéből. 60 napos „grace” periódust (gyógyszerkihagyás) alkalmaztunk.

Megvizsgáltuk, hogy a betegek milyen arányban maradtak az elsőként kiváltott bármely sztatinkészítményen a vizsgált periódusban. Vizsgáltuk – megengedve az egyes sztatín hatóanyagok közötti váltást –, hogy a betegek milyen hányada váltott ki bármilyen sztatint. Az OEP adatbázisában 30 napos időközönként voltak elérhetőek a betegek gyógyszerkiváltási eseményei.

A perzisztencia modellezésére a túlélés-analízis klasszikus eszköztárát alkalmaztuk, a sztatínok legelső kiváltásától egészen a gyógyszerkiváltások abbamaradásáig eltelt időt tekintettük „túlélési idő”-nek. Vizsgálatunkban a sztatín hatóanyag 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) túléléselemzés bevált, diszkrét idejű megfelelője volt [10, 11]. Az egyes sztatinkészítmények közötti házard proporcionalitását úgy ellenőriztük, hogy hozzáadtuk a modellhez a gyógyszer és az eltelt idő interakcióját, majd összehasonlítottuk ennek a – saturált – modellnek az illeszkedését az eredeti modellével. Amennyiben a nem proporcionalitás nem volt jelentős, úgy meghatároztuk a gyógyszeresedés abbahagyásának házardját (HR) is,



1. ábra | A sztatínperzisztencia akut szívizominfarktust követően (n = 6192)

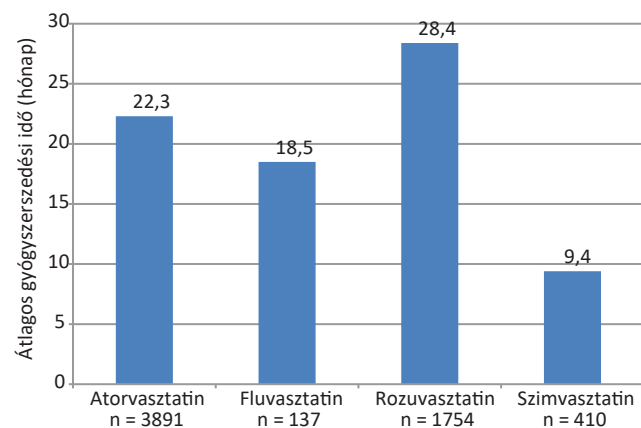


2. ábra | A sztatinterápia elhagyásának kockázata akut szívizominfarktust követően az ötödik év végére (referencia = rozuvasztatin)
HR = kockázati hányados

amelynél a referenciának a legjobb perzisztenciával rendelkező sztatint tekintettük. Mindegyik sztatint hatóanyagánál kiszámoltuk a 60 hónapra korlátozott átlagos túlélési (gyógyszereszedési) időt [12].

Eredmények

A fentiekben ismertetett bevonási kritériumoknak 6192 beteg felelt meg. A sztatint hatóanyagok egy-, illetve öt-éves perzisztenciája a következők szerint alakult: rozuvasztatin 66,31% vs. 24,40%, fluvasztatin 40,15% vs. 16,79%, atorvasztatin 50,66% vs. 15,47%, szimvasztatin 42,93% vs. 11,46%. Az első év végén a betegek 68,17%-a, míg az ötödik év végén a 30,48%-a váltott ki bármely hatóanyagot tartalmazó sztatintreceptet (switch) (1. ábra). Az összes sztatint hatóanyag perzisztenciája jelentősen csökkent az első év és az ötödik év vége között: a rozuvasztatiné 41,91%-ponttal, a fluvasztatiné 23,36%-ponttal, az atorvasztatiné 35,19%-ponttal, míg a szimvasztatiné 31,47%-ponttal. Megengedve a sztatint hatóanyagok közötti „switch”-et, 37,69%-os csökkenést tapasztaltunk ez esetben. A rozuvasztatinhoz (referencia) képest az atorvasztatin elhagyásának kockázata 37%-ponttal (HR = 1,37, 95% CI 1,29–1,46 p<0,001), a fluvasztatiné 65%-ponttal (HR = 1,65, 95% CI: 1,47–1,85, p<0,001), míg a szimvasztatiné 66%-ponttal (HR = 1,66, 95% CI: 1,36–2,00, p<0,001) volt nagyobb (2. ábra). A 60 hónapra korlátozott átlagos gyógyszereszedési idő 9,4 (SE: 0,98) hónap volt a szimvasztatin, 18,5 hónap (SE: 0,18) a fluvasztatin, 22,3 hónap (SE: 0,40) az atorvasztatin, míg 28,4 hónap (SE: 0,52) a rozuvasztatin esetében (3. ábra).



3. ábra | A sztatint hatóanyagok 60 hónapra korlátozott átlagos gyógyszereszedési ideje

Megbeszélés

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy az igen nagy cardiovascularis kockázattal rendelkező, szívizominfarktust elszennvedőknél igen alacsony a sztatintszedés ötéves perzisztenciája. Eredményeink nagyságrendileg hasonlóan bizonyultak egy egyesült államokbeli vizsgálatéhoz: ebben a sztatintszedés szintén ötéves terápiahűségét tanulmányozták 45 év feletti, diabetesben és/vagy cardiovascularis betegségben szenvedőknél a 2010 és 2016 közötti időszakban, ahol 25% alatti perzisztenciát igazoltak [13]. Egy hazai prospektív, multicentrikus vizsgálatban akut szívizominfarktust követően 57,1%-os sztatintadherenciát igazoltak [14], amely hasonlóan bizonyult egyéves eredményeinkhez. Egy másik hazai vizsgálatban [15] akut myocardialis infarktuson átesetteknél – szintén receptkiváltási adatokra alapozva – 50%-os egyéves sztatintperzisztenciát találtak. Tomcsányi egy 2013–2015 közötti periódust vizsgálva az akut szívizominfarktust utáni sztatintadherenciát 70%-nak találta [7]. Jánosi és mtsai a Nemzeti Szívinfarktus Regiszterben a 2013 és 2014 közötti időszakban akut myocardialis infarktust követően a betegek 54,4%-ában igazoltak jó adherenciát [16].

Pietrzykowski és mtsai egy lengyel felmérésben úgy találták, hogy akut szívizominfarktust követően az első évben a betegek többsége legalább egy „evidence-based” (bizonyítékokon alapuló) készítményt elhagy, amely a legnagyobb valószínűséggel a sztatinterápia volt. A terápia-elhagyás független tényezőjének a 65 év feletti életkor (HR = 1,59, 95% CI: 1,15–2,19, p = 0,0049) és egy korábbi cardialis revascularisatio bizonyult (HR = 1,44, 95% CI: 1,04–2,19, p = 0,0273) [17].

Akut szívizominfarktust követően a sztatinterápia a szekunder prevenció egyik meghatározó eleme [1], de természetesen más, „evidence-based” terápianak is van helye [18]. A sztatinterápiának – ellenjavallatok hiányában és megfelelő tolerancia mellett – élethosszig kell tartania akut szívizominfarktust követően a lehető legnagyobb cardiovascularis kockázatcsökkentés érdekében. Vizsgálatunkban ezért is tanulmányoztunk egy hosszabb periódust a sztatinterápia-hűség vonatkozásában.

Tanulmányunk jelentősége, hogy hazai viszonylatban elsőként igazoltuk, hogy akut szívizominfarktust követően – az egyes sztatín hatóanyagok egyéves sztatínperzisztenciáján túlmenően – meglehetősen alacsonynak bizonyult az ötéves perzisztencia a sztatinterápiát újonnan kezdőknél. Vizsgálatunkban az is nyilvánvalóvá vált, hogy a sztatínperzisztencia hosszú távon különbözik az egyes hatóanyagok között. Ebből a szempontból a nagy intenzitású sztatín, a rozuvasztatin bizonyult a legkedvezőbbnek (24,4%). Az egyes sztatín hatóanyagok közötti váltás a mindennapi gyakorlatban nem ritka. Ezt figyelembe véve az ötéves össz-sztatín-perzisztencia 30,48%, amely mintegy 6%-ponttal jobb a rozuvasztatinterápiához képest, ugyanakkor ez az eredmény tükrözi a legjobban a klinikai gyakorlatot. Mindezen túlmenően megállapítható, hogy a vizsgálatunkban szereplő, igen nagy cardiovascularis kockázattal rendelkező betegeknél az ideális a közel 90%-os sztatínperzisztencia lenne (természetesen előfordulhat sztatínintolerancia, a mellékhatások miatt történő elhagyás) [19].

Következtetés

Az OEP adatbázisát felhasználva, nagy elemszámú vizsgálatunkban igazoltuk, hogy akut szívizominfarktust követően az újonnan felírt sztatín hatóanyagok perzisztenciája már egy év elteltével is jelentősen csökken, majd a gyógyszeresedés követésének ötödik évére – a hatóanyagoktól függően – alig mintegy tizedére–negyedére mérséklődik. A kedvezőtlen adatokban csak egy kedvező jelenséget találtunk, miszerint a sztatínok közül a nagy intenzitású sztatín, a rozuvasztatin perzisztenciája volt a legmagasabb a vizsgált készítmények közül, miközben – a kívánatoshoz képest – ez is meglehetősen alacsonynak bizonyult.

Vizsgálatunk ismételt felhívja a figyelmet arra, hogy akut szívizominfarktust követően igen alacsony a sztatínperzisztencia a sztatint újonnan kezdőknél az egy-, illet-

ve ötéves intervallumot illetően. Mindezek az eredmények arra utalnak, hogy még jelentős teendők előtt állunk, hogy hogyan javítsuk a hosszú távú sztatínadherenciát, amelynek legfőbb haszonélvezői természetesen betegeink lesznek.

A vizsgálat korlátai

Vizsgálatunk számos limitációval rendelkezik:

- Adatbázisunkban összesítve értük el a követési időt, ezért a perzisztenciaadatokat nem tudtuk a vizsgálatba történő bevonás, azaz az első vénykiváltás időpontja szerint megbontani. Emiatt ugyanúgy az ötéves perzisztenciába tartozott az a beteg is, aki 2009. január 1-től, illetve 2009. december 31-től váltott ki sztatínreceptet, ezért a perzisztenciát ebben az időszakban esetlegesen befolyásoló tényezőket nem tudtuk vizsgálni.
- Vizsgálatunkban a primer nonadherenciát nem tudtuk vizsgálni, azaz a beteg részére felírták a sztatínkészítményt, de valamilyen okból nem váltotta ki, illetve ha kiváltotta is, nem szedte be.
- Vizsgálatunk módszertani limitációja, hogy nem rendelkezünk adatokkal a potenciális „confounder”-ekről, 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 sztatínrecept elhagyásáról, illetve egy másik sztatínra történő áttéréséről.
- További fontos limitációnak számít, hogy vizsgálatunkba csak a sztatinnai beteget vontuk be, miközben a már korábban sztatint szedő betegek is kaphattak szívizominfarktust.
- Limitációnak számít, hogy dolgozatunkban nem értékeltük az egyes sztatindózisokat, illetve a lipidcélértékek elérését sem.

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

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

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a MedicalScan-nek (Budapest) az adatok szakszerű legyűjtéséhez.

Irodalom

- [1] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41: 111–188. Erratum: *Eur Heart J*. 2020; 41: 4255.
- [2] Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 485–494.
- [3] Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24: 1057–1066.
- [4] Umarje S, James NM, Dave P, et al. Impact of adherence, patient perception, and knowledge to statin therapy – a cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021; 25: 206–210.
- [5] Khalaf K, Johnell K, Austin PC, et al. Low adherence to statin treatment during the 1st year after an acute myocardial infarction is associated with increased 2nd-year mortality risk – an inverse probability of treatment weighted study on 54872 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021; 7: 141–147.
- [6] Jánosi A, Pach FP, Erdős G, et al. Management of patients treated for myocardial infarction in different regions of Hungary and patient survival for 10 years. [Szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátása Magyarország különböző régióiban és a betegek 10 éves túlélése.] *Orv Hetil*. 2021; 162: 1438–1450. [Hungarian]
- [7] Tomcsányi J. Adherence to statins in patients with myocardial infarction in Hungary. [Statin gyógyszereszedési gyakorlat myocardialis infarctus után Magyarországon.] *Orv Hetil*. 2017; 158: 443–446. [Hungarian]
- [8] Pintér JA, Csadi R, Ráosi F, et al. Analysis of the factors influencing the delay times of patients with ST-elevation myocardial infarction. [Az ST-elevációval járó myocardialis infarktuson átesett betegek késési idejét befolyásoló tényezők vizsgálata.] *Orv Hetil*. 2022; 163: 438–445. [Hungarian]
- [9] Jánosi A, Pach FP, Uzzoli A, et al. Comparison of the incidence, treatment and prognosis of myocardial infarction in Hungary's differently developed districts. [A szívinfarktus incidenciája, a betegek ellátásának és prognózisának összehasonlítása Magyarország különböző fejlettségű járásaiban.] *Orv Hetil*. 2022; 163: 1862–1871. [Hungarian]
- [10] 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.
- [11] Singer JD, Willett JB. *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*. Oxford University Press, New York, 2003.
- [12] Mills M. *Introducing survival and event history analysis*. Sage Publications, London, 2011.
- [13] Toth PP, Granowitz C, Hull M, et al. Long-term statin persistence is poor among high-risk patients with dyslipidemia: a real-world administrative claims analysis. *Lipids Health Dis*. 2019; 18: 175.
- [14] Simon A, Kósa I, Vassányi I, et al. Statin adherence after acute coronary events. [Statinadherencia akut koszorúér-esemény után.] *Cardiol Hung*. 2020; 50: 330–336. [Hungarian]
- [15] Jermendy Gy, Wittmann I, Nagy L, et al. Persistence of oral antidiabetic therapy among Hungarian diabetics between 2007 and 2009. [Az orális antidiabetikum-terápia perzisztenciája hazai cukorbetegség körében 2007–2009 között.] *Metabolizmus* 2011; 9: 21–27. [Hungarian]
- [16] Jánosi A, Ofner P, Kiss Z, et al. Adherence to medication after myocardial infarction and its impact on outcome: a registry-based analysis from the Hungarian Myocardial Infarction Registry. [Szívinfarktust túlélte betegek terápiahűsége a másodlagos megelőzés szempontjából fontos gyógyszeres kezelésekhöz.] *Orv Hetil*. 2017; 158: 1051–1057. [Hungarian]
- [17] Pietrzykowski Ł, Kasprzak M, Michalski P, et al. Therapy discontinuation after myocardial infarction. *J Clin Med*. 2020; 9: 4109.
- [18] Jánosi A, Ferenci T, Bársony G, et al. Practice of antiplatelet therapy in acute myocardial infarction. [A trombocytággregáció-gátló kezelés gyakorlata heveny szívinfarktusbán.] *Orv Hetil*. 2022; 163: 743–749. [Hungarian]
- [19] Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022; 43: 3213–3223.

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