

**Emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező
betegek gyógyszerészi gondozásának lehetőségei**

Doktori tézisek

Dr. Argay Márton László

Semmelweis Egyetem

Gyógyszerésztudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Vincze Zoltán, C.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Cseh Károly D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Juhász Béla Ph.D., habilitált egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Kerpel-Fronius Sándor D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Tekes Kornélia D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Simon Kis Gábor Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2016.

1. Bevezetés

A nem fertőző betegségek jelentik a vezető halálokat világszerte, melyek közül a szív- és érrendszeri, a daganatos, a krónikus légzőszervi megbetegedések és a cukorbetegség a legjelentősebbek. A hazai adatok hasonlóságot mutatnak az európai adatokkal a kardiovaszkuláris halálozás tekintetében, az összhalálozás 50%-a ezen betegségeknek tudható be.

Számos olyan betegség van, mely jelenléte vagy esetleges társulása a már meglévő alapbetegséggel, jelentősen megnöveli a beteg kardiovaszkuláris kockázatát. Ilyennek tekinthető a metabolikus szindróma, mely önmagában is nagy rizikót jelentő megbetegedések együttes jelenlétekor áll fent, ezért az ilyen betegek kezelése, gondozása kiemelt jelentőséggel bír.

Gondozási szempontból akár egy egységes megbetegedésről, akár egy fokozott szív- és érrendszeri kockázatot jelentő betegcsoportról legyen szó, jól meghatározhatók a feladatok.

A gyógyszerészi gondozás hazai fejlődése az elmúlt évtizedben jelentős volt, a gyógyszertári diabétesz szűréstől eljutottunk az emelt szintű, standardokkal és irányelvekkel támogatott gondozásig. A gyógyszerész-beteg találkozásának magas száma és a gyógyszertárak egészségügyben betöltött szerepe képi az alapját a gyógyszerészek népegészségügyi programokba való bevonásnak.

Lehetőségünk nyílt a gyógyszertárban a betegek komplex gondozása, mely így kiterjed már például az adherencia értékelésére, javítására vagy akár a terápia menedzselésére is.

2. Célkitűzés

PhD munkám első célja a 2-es típusú cukorbetegség gyógyszerészi gondozási lehetőségeinek vizsgálata volt Borsod-Abaúj-Zemplén megyében 4 közforgalmú gyógyszertár és 7 háziiorvosi körzet bevonásával. Az általam vizsgált betegpopuláció a gyógyszertárak és családorvosok vizsgálatba beleegyező

és együttműködő 2-es típusú cukorbetegből állt a vizsgálati időszakban. Céлом volt még a 2-es típusú cukorbetegség szövődményei között is előforduló akut miokardiális infarktus ismétlődésének összefüggését vizsgálni az acetilszalicilsav használatával, továbbá bizonyos krónikus betegségekkel illetve a halálozással országos illetve megyei adatok felhasználásával. Kutatásaim összhangban álltak napi gyógyszerári gyakorlatommal, ugyanis olyan betegekről gyűjtöttem adatokat, akik nagy prevalenciájú, potenciálisan súlyos kimenetelű betegségben szenvedtek, de megfelelő gyógyszerési gondozással komoly életminőség-javulást és életév-nyereséget lehet elérni náluk.

1.) A metformin hatóanyagú gyógyszer expediálása során végzett felmérés célja:

- (a) Metformin hatóanyagú gyógyszert kiváltó 2-es típusú cukorbetegek gyógyszereszedési szokásainak elemzése
- (b) 2-es típusú cukorbetegek esetén a szövődményeknek és a társbetegségeknek a terápiával való együttműködésre gyakorolt

hatását elemezni

2.) A 2-es típusú cukorbetegség orális antidiabetikumokra vonatkozó adherenciájának vizsgálatakor a cél:

- (a) Megvizsgálni, hogy a mobiltelefonra küldött SMS üzenet javítja-e a kontroll csoporthoz képest az adherenciát
- (b) Megvizsgálni, hogy a vizsgálatba való bevonással elérhető-e glikált hemoglobin- és vércukorszint javulás

3.) A szívinfarktuson átesett betegek adatainak elemzése során célozott volt:

- (a) Vizsgálni a betegség kialakulásában szerepet játszó, a gyógyszerészi gondozás szempontból releváns rizikótényezőket
- (b) Elemezni a betegek gyógyszeres kezelését és ezek kapcsolatát szakmai irányelvekkel, kiemelt hangsúlyt fektetve az acetilszalicilsav terápiás hatására.

3. Módszerek

3.1. Metformin hatóanyagú készítmények expediálása során végzett gyógyszerbiztonsági ellenőrzés vizsgálata

3.1.1. Első kérdőíves felmérés módszere

Két kérdőíves felmérést végeztünk, az elsőt 2014. május és november között közforgalmú gyógyszertárakban. Négy gyógyszertár csatlakozott a vizsgálathoz. 102 beteg vett részt ebben a felmérésben. A részvétel önkéntes volt, a gyógyszertárban metformin hatóanyagú gyógyszert kiváltó 2-es típusú cukorbetegek töltötték ki a kérdőívet a gyógyszerész segítségével.

A kérdőívek feldolgozására az adatokat Microsoft Office Excel 2007 fájlba vittük be, majd leíró statisztikát készítettünk mind a diszkrét mind a folytonos adatokról, ezután kereszttáblákat és összesítéseket végeztünk. A megfigyelt változók közötti kapcsolatokat, különbségeket Khi-négyzet próbával teszteltük $p=0.05$ szignifikancia szinten.

3.1.2. Második kérdőíves felmérés módszere

2015 augusztusa és szeptembere között, közforgalmú gyógyszertárakban végeztük a második felmérést. A kitöltés négy gyógyszertárban történt 106 beteg bevonásával.

Microsoft Office Excel 2007-ben gyűjtöttük össze az adatokat, leíró statisztikát készítettünk és az adatokat összesítettük. A kapcsolatok értékelése χ^2 -próbával történt, a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.2. Adherencia kutatás módszere

Prospektív kutatást végeztünk 2-es típusú cukorbetegek körében 2010. március 1. és 2011. május 21. között, melyben 7 miskolci háziorvos vett részt. A kutatást 140 cukorbeteg bevonásával terveztük meg.

A kutatás alatt a vércukorszint és a glikált hemoglobinszint rendszeresen ellenőrizve volt. A résztvevő betegeket két csoportra osztottuk: A és B csoportra.

Az A csoportba tartozó betegek emlékeztető

üzenetet kaptak a mobiltelefonjukra napi három alkalommal. A B csoportba tartozó betegek nem kaptak emlékeztető SMS-t, ők voltak a kontroll csoportban.

Egy web-alapú alkalmazást használtunk a kutatás informatikai hátterének megteremtésére.

A vizsgálat eredményeit Microsoft Office Excel 2007-ben összesítettük, leíró statisztika készült az adatokból. A statisztikai összehasonlítás két próbás t-teszttel és varianciaanalízissel (ANOVA-val) történt (szignifikancia szint: $p < 0,05$).

3.3. Akut miokardiális infarktuson átesett betegek kórlapelemzésének módszere

Retrospektív vizsgálatot végeztünk a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Oktató Kórház I. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztályán 659 infarktusos beteg kórlapjának elemzésével.

A kórlapelemzés során a szakorvosok által diagnosztizált eseteket vizsgáltuk, az infarktusos betegeket ICD I21-I23 alapján azonosítottuk.

A TAJ szám, illetve az ICD segítségével elemeztük a betegek adatlapjait a Medical NetWork System integrált kórházi informatikai rendszer segítségével.

Microsoft Office Excel 2007-et használtunk, az analízis χ^2 -próbával történt. A középértékek eltérését $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. Az első kérdőíves felmérés eredményei

60 nő és 42 férfi volt a felmérésben részt vevők között.

A betegek 31,4%-ánál fordult elő saját bevallásuk alapján, hogy nem megfelelően szedi a gyógyszereit. A férfiak és a nők között szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,014$).

Vizsgáltuk a nem megfelelő együttműködéssel rendelkező betegek megjelölt indokait is, szignifikancia itt a határon volt ($p=0,087$), a férfiak inkább elfelejtik gyógyszerüket megfelelően szedni gyógyszerüket.

A vizsgálat adatai alapján a legkevésbé együttműködőnek a 60-70 év közötti, középfokú iskolai végzettségű férfi betegeket találtuk.

A betegek közel felénél gyógyszer-helyettesítés történt. A gyógyszerek helyettesítése és az észlelt mellékhatás között nem találtunk szignifikáns eltérést, szintén nem találtunk szignifikáns eltérést a helyettesítés és az adherencia között.

4.2. A második kérdőíves felmérés eredményei

A felmérésben résztvevőknek 57% férfi, 43% nő volt.

Vizsgáltuk az adherenciát befolyásoló tényezőket, a nemek, korcsoportok közötti különbségeket, a cukorbetegség idejét, az előforduló szövődmények és társbetegségek jelenlétét. A betegek terápiával való együttműködésére ezen tényezők tekintetében nem volt szignifikáns különbség.

Vizsgálva a gyógyszerformát, a gyógyszer hatáserősségét, az adagolás gyakoriságát vagy egyéb más

gyógyszereket a terápiában nem volt szignifikáns eltérés az együtműködésben.

Szignifikáns különbséget a szövődmények és a cukorbetegség időtartama között találtunk ($p=0,002$).

Szignifikáns különbség volt kimutatható az alkalmazott OAD terápia komplexitása és a betegség időtartama között ($p<0,001$).

A gyógyszer napi adagolása és a cukorbetegség időtartama között szignifikáns különbség volt kimutatható ($p<0,001$). cukorbetegség hossza években.

A metformin hatóanyagú gyógyszer napi adagolása és a szövődmények közt is szignifikáns különbséget véltünk felfedezni ($p=0,023$).

A metformin hatásereősége és a cukorbetegség időtartama közötti összefüggést vizsgálva a szignifikancia a határon volt ($p=0,059$).

4.3. Az adherencia kutatás eredményei

A 131 betegből 70 férfi és 61 nő volt, az

átlagéletkor hasonló volt a két csoportban.

A kutatás végén nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között sem a záró glikált hemoglobin szintjeiben ($p=0,212$), sem a záró vércukorszintjeiben ($p=0,845$).

A glikált hemoglobin abszolút értéke változott, az SMS csoportban szignifikánsan kisebb a szórás és stabilabbá vált a terápiás eredmény.

A kezdő és a záró HbA1c értékeket is összehasonlítottam, melynél szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,047$). A vércukorszint mérés nem mutatott szignifikáns különbséget ($p=0,856$).

4.4. Akut miokardiális infarktuson átesett betegek kórlapelemzésének eredményei

A nemek tekintetében a 659 betegből 411 férfi és 248 nő volt. Az infarktuson átesett betegek esetében szignifikáns különbség ($p=0,004$) mutatkozik a nemeknél.

A krónikus megbetegedések (asztma, 2-es típusú

diabétesz, magas vérnyomás, diszlipidémia, obezitás) és a reinfarktus közötti összefüggéseket vizsgálva két jelentős eredményt találtunk: a reinfarktus prevalenciája a diabéteszes betegek esetében szignifikánsan magasabb ($p=0,063$). A diabétesz jelenléte közel másfélszeresére növelte a reinfarktus kockázatát (RR:1,4255001; CI-0,0595213-0,7685667).

Szignifikáns összefüggéseket találtunk a diszlipidémia és a halálozás között ($p=0,0001$), de ellentétes irányban: kevesebb infarktusos beteg halt meg diszlipidémiával.

A krónikus megbetegedések elemzése két jelentős eredményt mutat. Szignifikánsan magasabb a reinfarktus aránya ($p=0,047$) a magas vérnyomásos cukorbetegéknél. A két betegség együttes jelenléte több mint másfélszeresére növelte a reinfarktus kockázatát (RR:1,5470563; CI 0,021-0,8516).

Szintén szignifikáns eredményt találtunk a magas vérnyomás, a diszlipidémia és a reinfarktus tekintetében ($p=0,03$).

Vizsgáltuk az acetilszalicilsav jelenlétét

infarktust, illetve reinfarktust átélt betegek esetében A reinfarktus aránya szignifikánsan magasabb volt ($p=0.0001$) abban a csoportban, melyben a betegek acetilszalicilsavat kaptak.

5. Következtetés

Kutatásink során számos olyan eredményt találtunk, melyek kiegészítik, árnyalják, illetve megerősítik a szakirodalomban fellelhető megfigyeléseket, ami a megyénkre igaz:

a.) A vizsgálatainkban részvevő 2-es típusú cukorbetegked kedvezőbb adherenciával rendelkeztek a hasonló vizsgálatokban találtakhoz képest, a férfiaknál találtunk a rosszabb együttműködést.

b.) Számos tanulmánnyal megegyezően a non-adherencia okai közül a leggyakoribb a feledékenység volt, ez a vizsgálatinkban a középkorú férfiakra volt a legjellemzőbb.

c.) A szakirodalommal összhangban felméréseinkben a 2-es típusú cukorbetegséget kísérő

leggyakoribb társbetegségnek a magas vérnyomást találtunk, ugyanakkor gyakran fordult elő kettőnél több társbetegség.

d.) A jól ismert evidencia, hogy a 2-es típusú cukorbetegség előrehaladtával szövődmények jelentkeznek és a gyógyszeres terápia komplexebbé válik, vizsgálataink során is megerősítésre került.

e.) A reinfarktus gyakorisága magasabb volt azoknál a szívinfarktuson átesett betegeknél, akik cukorbetegségben és magas vérnyomásban, valamint diszlipidémiában és a hipertóniában szenvedtek.

Új eredményként találtuk a következőket:

a.) A 2-es típusú cukorbetegség adherenciájának vizsgálata rámutatott arra, hogy a terápia sikeresebb volt azon betegeknél, akik a gyógyszerbevételre emlékeztető SMS üzenetet kaptak, körükben a HbA_{1c}-szint szórása is kisebb volt. Vizsgálati eredményünk alapján kijelenthető, hogy ez a módszer nem hozta a várt javulást a glikált hemoglobin szintben, a módszer kevésbé hatékony és túl költséges.

b.) Az adherencia kutatás arra is rávilágított, hogy a gondozás során a betegek aktív közreműködése, valamint a programba való bevonása a jobb együttműködés révén csökkenti a glikált hemoglobin szintjét.

c.) A kórlapelemzéses vizsgálat eredményei rávilágítanak arra, hogy az acetilszalicilsav tartalmú gyógyszer számos kockázattal rendelkező Borsod megyei betegnél nem jelenik meg a terápiában, ezeknél az eseteknél az acetilszalicilsav tartalmú készítmények kontrollált ajánlása kiemelt jelentőséggel bír a prevenció területén.

Eredményeink gyakorlati alkalmazhatósága:

Az szív és érrendszeri kórképekben szenvedő betegek gyógyszerészi gondozását fokozottan szem előtt kell tartani, mert ezek a betegek gyakran több rizikótényezővel is rendelkeznek. Az ilyen tényezők közül legjelentősebbek a diabétesz, a hipertónia, a diszlipidémia, illetve sok esetben a helytelen életmód, a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás.

Kutatásaink eredményei rávilágítottak arra, hogy a

betegségek előrehaladtával nőnek a betegek terhei, például a gyógyszerköltségeik tekintetében is jelentős emelkedés figyelhető meg.

A gyógyszerészek a jelenleg érvényes irányelvek alapján a betegek specifikus gondozásával, a megelőzéssel, az önellenőrzésre való oktatással és gondozási programokba való bevonással segíthetik a betegeket.

A vizsgálatok során nyert adatokra támaszkodva azonosítani kell azokat a csoportokat, melyekre nagyobb figyelmet kell szentelnünk.

6. Saját publikációk jegyzéke

Argay M, Koós I, Takács I, Dormaeva I, Meskó A, Zelkó R, Hankó B. (2013) Pharmaceutical care for patients with acute myocardial infarction in Hungary. INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 51:(2) pp. 91-95.

Márton Argay, Andrea Meskó, Romána Zelkó, Balázs Hankó (2015) Therapy reminder message for hungarian patients with type 2 diabetes. ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA, 72:(6) pp. 1289-1293.