



A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK ELSŐDLEGES ÉS MÁSODLAGOS PREVENCIÓJA; A TERÁPIA HATÉKONYSÁGÁVAL ÉS GAZDASÁGOSSÁGÁNAK SZEMPONTJÁBÓL

DR. GULÁCSI LÁSZLÓ¹–DR. KONCZ TAMÁS²–DR. KISS ISTVÁN³

1. Bevezetés

A szerzők, a kardiovaszkuláris rendszerre ható, angiotenzin konvertáló enzim gátló (ACE-gátló) gyógyszer-csoportba tartozó ramipril példáján keresztül mutatják be, hogy a tudományos alapú orvoslás és az egészség-gazdaságtan hogyan járulhat hozzá a megfelelő prevenció, terápia, népegészségügyi és finanszírozási döntések kialakításához. A HOPE (2000) vizsgálat szerint, minden 1000 nagy kardiovaszkuláris rizikójú beteg ramipril kezelésének az eredményeként 150 nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény (szív és érrendszeri halálozás, megbetegedés) kerülhet el évente. Hazánkban a konzervatív becslések szerint a nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek száma 550–800 ezer. Ezen célcsoportnál a terápiával 45 000–105 000 nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény elkerülhető el hazánkban évente, amely 21 000–49 000 beteg életére és életminőségére lehet közvetlen hatással. A nagyrizikójú betegek ramipril terápiajának költség-hatékonysága hazánkban – más országok eredményeivel egyezően – igen kedvező.

A hatékonyság és költség-hatékonyság szempontjából lényeges különbség van az elsődleges és másodlagos prevenció között. A kardiovaszkuláris megbetegedések elsődleges és másodlagos prevenciójának a tárgyalása után a szerzők a két területen felhasznált erőforrások haszon-áldozat költségét elemezték. Áttekintették, hogy az elsődleges és másodlagos prevenciók célokhoz rendelkezésre állnak-e a megfelelő gyógyszerek, illetve melyek azok az ismérvek, amelyek alapján ez a kérdés eldönthető. Végül kitértek arra, hogyan található meg a gyógyszerek indikációjának megfelelő betegpopuláció és mitől függ a gyógyszer tényleges hatása a gyakorlatban – különös tekintettel a beteg-együtműködésre.

2. Elsődleges és másodlagos prevenció

A következőkben röviden összefoglaljuk a kardiovaszkuláris megbetegedések elsődleges prevenciójával és az iszkémiás szívbetegségek másodlagos prevenciójával kapcsolatosan rendelkezésre álló tudományos bizonyítékokat

– a kardiovaszkuláris megbetegedések elsődleges prevenciója

A kardiovaszkuláris megbetegedések elsődleges és másodlagos prevenciója (1. és 2. táblázat) az egészség-gazdasági vizsgálatok során két lényeges szempontból is különböznek egymástól. Az egyik ilyen szempont a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok szintje, ereje.

Az 1. táblázatban látható, hogy a kardiovaszkuláris megbetegedések elsődleges prevenciója terén jó minőségű tudományos bizonyítékok állnak rendelkezésre, amelyek a fizikai aktivitás és a dohányzásról való leszokás erős kapcsolatát mutatják a kardiovaszkuláris rizikó csökkenésével. A többi életmódbeli és táplálkozási tényező esetén ez a kapcsolat gyenge, korlátozott illetve hiányzik. Látható, hogy vannak gyógyszerek, mégpedig a diuretikumok, ACE gátlók és béta blokkolók, amelyek csökkentik a morbiditást és a mortalitást, mégpedig úgy, hogy a terápiából azoknak a betegeknek van a legnagyobb (egészség) haszna, akiknek az alaprizikója a legmagasabb.

Az életmód megváltoztatása (konkrétan a fizikai aktivitás és a dohányzásról való leszokás), rendkívül lényeges, azonban azt is figyelembe kell venni, hogy ez hosszú időt vesz igénybe és jelentős központi (társadalmi, politikai) állami szerepvállalást feltételez (dohány-

¹ egyetemi docens – Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport, Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem, Közzszolgálati Tanszék

² PhD hallgató, SOTE

³ az orvostudomány kandidátusa, mb. osztályvezető főorvos Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, I.sz. Belgyógyászati Osztály, orvos-igazgató, EuroCare Nephrológiai Hálózat I. sz. Dialízisközpont, Budapest

Elsődleges prevenció – tudományos bizonyítékok a kardiovaszkuláris megbetegedések elsődleges prevenciója terén

Beavatkozások	Elsődleges prevenció Kardiovaszkuláris megbetegedések	A tudományos bizonyíték forrása
Tréning, fizikai aktivitás	közepes és jelentős fizikai aktivitás szignifikánsan csökkenti a koronária megbetegedés és a stroke előfordulását	megfigyelésen alapuló tanulmány
Étrend		
antioxidáns (béta karotin kivételével): C, E vitamin, réz, cink, mangán, flavonoidok	placebóhoz képest nem sikerült szignifikáns mortalitás csökkenést kimutatni	2 RCT ²
bétakarotin	nem hatékony, esetleg káros	RCT
több gyümölcs és zöldség fogyasztása	az iszkémiás szívbetegség és a stroke előfordulását csökkenti ¹ , a hatás nagyság és az etiológiája ismeretlen	megfigyelésen alapuló tanulmány
Dohányzás	erős összefüggés van a dohányzás, az összes és a kardiovaszkuláris mortalitás között, leszokás után a rizikó jelentősen csökken, de a nemdohányzók szintjét csak évek múlva éri el	megfigyelésen alapuló tanulmány
Antitrombotikus gyógyszerek		
antikoaguláns terápia (warfarin)	a nettó (egészség)haszon ismeretlen	RCT
aszpirin	alacsony rizikójú, tünetmentes betegek esetén a nincsenek tudományos bizonyítékok, amelyek a hatást alátámasztanák	
Vérnyomás csökkentésre irányuló beavatkozások		
Gyógyszeres kezelés magasvérnyomásos betegek esetén	diuretikumok, ACE gátlók, béta blokkolók csökkentik a morbiditást és a mortalitást, a terápiából azoknak a betegeknek van a legnagyobb (egészség) haszna, akiknek az alaprizikója a legmagasabb	szisztematikus áttekintés
kalcium adás	nincs megbízható tudományos bizonyíték	szisztematikus áttekintés
étkezéssó bevitel csökkentése	kisfokú vérnyomáscsökkenés főleg a 45 éven felüliek esetén	szisztematikus áttekintés (RCT nincs)
diuretikumok adása magas rizikójú betegek esetén	szignifikáns csökkenés a fatális és nem-fatális stroke, szisztematikus áttekintés kardiális történések és a teljes mortalitás terén	szisztematikus áttekintés
halolaj adása	nagy dózisban (3 g/nap) kismértékben csökkenti a vérnyomást	RCT
alacsony zsírtartalmú ételek, gyümölcsök, zöldségek	morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatás ismeretlen, kismértékű vérnyomás csökkenés	RCT
magnézium adása	morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatás ismeretlen, ellentmondásos eredmények a vérnyomás csökkenésével kapcsolatban (hatás legjobb esetben is kismértékű)	megfigyelés (RCT nincs)
fizikai aktivitás	morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatás ismeretlen, kismértékű vérnyomás csökkenés (aerobic)	megfigyelés (RCT nincs)
kálium adás	morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatás ismeretlen, kismértékű vérnyomás csökkenés	megfigyelés és RCT
alkohol bevitel csökkentése	morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatás ismeretlen, ellentmondásos eredmények a vérnyomás csökkenésével kapcsolatban	megfigyelés és RCT

Elsődleges prevenció – tudományos bizonyítékok a kardiovaszkuláris megbetegedések elsődleges prevenciója terén

Beavatkozások	Elsődleges prevenció Kardiovaszkuláris megbetegedések	A tudományos bizonyíték forrása
dohányzásról való leszokás	erős mortalitási rizikó faktor, vérnyomáscsökkentő hatásra vonatkozóan nincs bizonyíték	megfigyelés
testsúly csökkentése	morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatás ismeretlen, kismértékű vérnyomás csökkenés	megfigyelés és RCT
Szérum koleszterinszint csökkentő beavatkozások		
koleszterin szint csökkentése magas rizikójú betegek esetén	tünetmentes betegeken csökkenti a kardio-vaszkuláris események rizikóját, a hatás nagysága az egyén alaprizikójától és a csökkentés mértékétől jobban függ, mint az aktuális koleszterin szinttől	RCT
alacsony zsírtartalmú étrend	a koleszterin szint csökkentésére irányuló diéta és a lipid csökkentők együttesen jobban csökkentik a koleszterin szintet mint az életmód-változás egyedül	RCT

Forrás: Foster, Murphy, Ness et al., Clinical evidence Issue 8. (2002) 95-128 oldal

¹ a több zöldséget és gyümölcsöt fogyasztó populáció társadalmi és gazdasági szempontból nagy valószínűséggel nem azonos azokkal, akik kevesebbet fogyasztanak, ebben az esetben elképzelhető, hogy a társadalmi osztályok/csoportok közötti általános jóléti különbség hatása jelentkezik egészségnyereségeként

² RCT – randomizált kontrollált vizsgálat

zás elleni kampányok, jelentős szigorítások, áremelések). Emellett az életmódváltozás szoros kapcsolatban van az egy főre eső GDP szintjével is. A nemzetközi tapasztalatok azt mutatják, hogy a gazdagabb műveltebb társadalmi osztályok tagjai egyre kevesebbet dohányoznak és a fizikai aktivitás (amely a közhiedelemmel ellentétben költségekkel jár – pl. szabadidő kell hozzá), testedés is jólétfüggő. Jól tükrözik ezt a Közép-Kelet Európa egyes országaiban, pl. Lengyelországban, a Baltikumban de kisebb mértékben hazánkban is, az elmúlt évtizedben bekövetkezett születéskor várható élettartam növekedésben. Egészség-gazdaságtani szempontból a pragmatikus megközelítés látszik célszerűnek, amely szerint törekedni kell az életmód azon tényezőinek a megváltoztatására, amely esetén tudományos bizonyítékokkal rendelkezünk, és gyógyszeres kezelésben célszerű részesíteni mindazokat, akiknél ez nem következik be, és ahol a terápia költség-hatékony.

Ez utóbbi, a költség-hatékony, a második szempont, amit szintén figyelembe, kell venni az elsődleges prevenció vizsgálata során. A költség-hatékonyviszonyok a kardiovaszkuláris megbetegedések primer prevenciója esetén általában kedvezőtlenek. Igen sok egyént kell primer prevencióban részesíteni ahhoz, hogy egy nem kívánt esemény (megbetegedés, halálozás) elkerülhető legyen. Ez részben a kialakuló betegségek prevalenciájával (nem minden egyénnél alakulna ki szívbetegség), a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok korlátozottságával illetve hiányával, illetve az elsődleges prevencióra jellemző általában rossz beteg-együttműködéssel magyarázható.

– az iszkémiás szívbetegségek másodlagos prevenciója

Sokkal több és jobb minőségű a rendelkezésre álló tudományos bizonyíték, és kedvezőbbek a költség-hatékonyviszonyok a másodlagos prevenció területén (2. táblázat). A 2. táblázatban látható, hogy az iszkémiás megbetegedések másodlagos prevenciója terén rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok azt igazolják, hogy a fizikai aktivitás, és a dohányzásról való leszokás mellett, jelentős a szerepe a gyógyszeres terápiáknak. Ezen a téren az eddig közölt legkedvezőbb eredményeket a HOPE vizsgálat során a ramiprillal kapcsolatosan publikálták. (HOPE 2000) A HOPE vizsgálat eredményei szerint mind a hatás, mind a követési idő hossza, mind a költség-hatékonyviszonyok kedvezőnek bizonyult. (Gulácsi 2001; Gulácsi, Kiss, 2001)

3. Haszon és áldozat – mire költsünk?

Egészség-gazdasági szempontból egy beavatkozás költsége (pl. iszkémiás szívbetegségek másodlagos prevenciója) nem az a forint összeg, amelyet az adott programra költünk, hanem az az elmaradt haszon (áldozat) amelyet a rendelkezésre álló pénz más területen való elköltésével nem érhetünk el - hiszen azt egy beavatkozásra más elköltöttük. A haszon-áldozat költség vizsgálata során a költségeket az általuk elérhető haszon (érték) alapján vizsgáljuk. A haszon-áldozat költség a lehetséges döntési alternatívák közül azt a

Másodlagos prevenció – tudományos bizonyítékok az iszkémiás megbetegedések másodlagos prevenciója terén

Beavatkozások	Másodlagos prevenció Iszkémiás kardiovaszkuláris megbetegedések	A tudományos bizonyíték forrása
Tréning, fizikai aktivitás	szignifikáns mortalitás csökkenés	szisztematikus áttekintés
Étrend		
antioxidáns (béta karotin kivételével): C, E vitamin, réz cink, mangán, flavonoidok	nincs tudományos bizonyíték	3 kicsi és 4 nagy RCT ²
bétakarotin	nincs tudományos bizonyíték, illetve a mortalitás növelő hatásra van tudományos bizonyíték	nagy RCT-k
több gyümölcs és zöldség fogyasztása és mediterrán étrend	szignifikáns mortalitás csökkenés ¹ (NNT ³ = 27; CI ⁴ : 14-299)	RCT
Dohányzás	gyenge/közepes erősségű tudományos bizonyíték azt mutatja, hogy csökken az ismételt események rizikója és a halálozás	megfigyelés (RCT nincs)
Antitrombotikus gyógyszerek		
antikoaguláns terápia	rizikócsökkenés és a vérzési rizikó emelkedése	szisztematikus áttekintés
antitrombocita terápia	magas rizikójú betegek esetén jelentős rizikócsökkenés	szisztematikus áttekintés
aszpirin	75–150 mg/nap esetén jelentős rizikócsökkenés	szisztematikus áttekintés
Gyógyszeres terápia		
ACE-gátló (ramipril) nagy rizikójú betegeknél, megtartott balkamra funkció mellett	a kombinált kardiovaszkuláris kimenet (kardiovaszkuláris halálozás, stroke és miokardiális infarktus) jelentős csökkenése – 5 éves időszakban (NNT = 27; CI = 20–45)	1 nagy RCT (HOPE study)
ACE gátló (captopril, ramipril, trandolapril) balkamra diszfunkció mellett	AMI betegek esetén szignifikáns mortalitás csökkenés (NNT = 17; CI = nem ismert) – 2 éves időtartam	szisztematikus áttekintés
amiodarone	a hirtelen szívhalál szignifikáns csökkenése – 1 éves időtartam	2 szisztematikus áttekintés
béta blokkolók	összes halálozás, koronária halálozás, miokardiális infarktus rizikó és hirtelen halál rizikó csökkenése – kezelt betegek 25%-a szenved mellékhatásokról	szisztematikus áttekintés
kalcium csatorna blokkolók (dihydropyridin)	nem szignifikánsan emelkedett mortalitás	szisztematikus áttekintés
kalcium csatorna blokkolók (didiltiazem, verapamil)	esetleges re-infarktus rizikó csökkenés, olyan betegek esetén, akiknél nincs szívelégtelenség	szisztematikus áttekintés
Class I antiarrhythmikumok	AMI után adva emelik a kardiovaszkuláris halálozás és a halálozás rizikóját	szisztematikus áttekintés
Vérnyomás csökkentésre irányuló beavatkozások		
gyógyszeres kezelés magasvérnyomásos betegek esetén	nincs direkt tudományos bizonyíték, extrapolációk (elsődleges prevenció alapján) rizikó csökkenést valószínűsítenek	szisztematikus áttekintés
Szérum koleszterinszint csökkentő beavatkozások		
koleszterin szint csökkentése magas rizikójú betegek esetén	az összes halálozás, kardiovaszkuláris halálozás, és a nem fatális kardiovaszkuláris történések rizikójának szignifikáns csökkenése	nagy RCT-k és szisztematikus elemzések

Forrás: Sudlow, Lonn, Pignone, et al., Clinical Evidence Issue 8. (2002) 129-168 oldal

1 a több zöldséget és gyümölcsöt fogyasztó populáció társadalmi és gazdasági szempontból nagy valószínűséggel nem azonos azokkal, akik kevesebbet fogyasztanak, ebben az esetben elképzelhető, hogy a társadalmi osztályok/csoportok közötti általános jóléti különbség hatása jelentkezik egészségnyereségként

2 RCT – randomizált kontrollált vizsgálat

3 NNT – azoknak a betegeknek a száma, akiket kezelni kell egy kívánt kimenet (pl. kardiovaszkuláris halálozás elkerülése) elérése érdekében

- number needed to treat

4 CI – konfidencia intervallum: jelen esetben azt jelenti, hogy a NNT értéke milyen intervallumban ingadozik

döntési esetet reprezentálja, amikor a rendelkezésre álló erőerőforrások elköltésével elérhető haszon a lehető legnagyobb. Másképpen fogalmazva, a haszon-áldozat költség a felhasznált erőforrások költsége, amelyet a következő (második) legjobb ismert alternatíva céljára történő felhasználás értékével fejezünk ki. Amikor a közgazdaságtanban költségről beszélünk akkor általában haszon-áldozat költségről van szó. A felhasznált erőforrások értékét annak megfelelően határozzuk meg, hogy mekkora haszon lenne elérhető az erőforrások alternatív felhasználásával, ezért a haszon-áldozat költséget 'alternatív költségnek' is nevezik. Azok az erőforrások, amelyeket például a megfelelő tudományos bizonyítékokkal nem rendelkező vagy nem költség-hatékony prevencióra vagy terápiára fordítunk alternatív módon is elkölthető, például az iszkémiás szívbetegségek másodlagos prevenciójára.

Nagyon egyszerű lenne ennek a költségfajtának a vizsgálata abban az esetben, ha képesek lennénk az erőforrások elköltésének valamennyi lehetséges alternatíváját felvázolni. Így meg tudnánk állapítani, hogy az adott erőforrásokat mely területeken célszerű elkölteni ahhoz, hogy a haszon maximális legyen. Ez a lehetőség nem minden esetben áll fenn, sok esetben azonban a haszon-áldozat költség ismert. Tegyük fel, hogy az adott pénzösszeg egy bizonyos 'A' területen elkölthető 1 életet, míg más területen, 'B' opció, ugyanaz az összeg 100 beteg életét képes megmenteni. Ebben az esetben a haszon-áldozat költség 99 élet.

A példa jól mutatja, hogy ez a költségfajta, az, ami döntés előkészítés céljára (az egészségügyben nagyon korlátozottan létező) piaci viszonyok között ténylegesen a legmegfelelőbb. Hiszen ennek a költségfajtának a használatával lehet megmondani azt, hogy például egy élet (vagy életév) nyereség mennyibe kerül emlőrák, tüdőrák, közúti baleset, transzplantáció, tüdőgyulladás, vagy éppen a kerékpározás során viselendő védősisak használata esetén – azaz a haszon-áldozat költség alapján lehet megfelelő finanszírozási döntéseket hozni.

A haszon-áldozat költség az egészségpolitikai döntéshozás során nagyon jól felhasználható információ, azonban kalkulálása és az eredmények felhasználása függ az adott felméréstől és a társadalom, valamint az egészségügy szereplőinek a perspektívájától, értékrendjétől.

4. Rendelkezésre állnak-e a megfelelő gyógyszerek – 'négy hullám'

Következő kérdés az, hogy rendelkezésre állnak-e a célok elérését lehetővé tevő megfelelő gyógyszerek. Feltehetnénk azt a kérdést is, hogy a 2. táblázatban felsorolt gyógyszerek száma miért olyan korlátozott. A válasz megadásához célszerű néhány szót szólni arról, hogy hogyan, milyen úton, milyen feltételeknek eleget téve válik hozzáférhetővé a gyógyszer az orvosok szá-

mára egy adott országban. Ennek a folyamatnak két fázisa van: a regisztráció és a társadalombiztosítási finanszírozás.

– regisztráció; 'az első három hullám' – hatásosság, biztonságosság, (gyártás)minőség

Abban az esetben, amikor egy új gyógyszert szeretne egy cég bevezetni az adott ország piacára, akkor a gyógyszer hatásosságával (ideális körülmények között mutatott hatás – klinikai vizsgálatok), biztonságosságával és a gyártási folyamat minőségi előírásainak való megfeleléssel kapcsolatos dokumentációt benyújtja az egyes országok gyógyszer regisztrációs ügynökségének (hazánkban az Országos Gyógyszerészeti Intézet, OGYI). Amennyiben ezeket a dokumentációkat az ügynökség rendben levőnek találja, a gyógyszert regisztrálják és bekerül az adott ország piacára.

Azonban, igen sok esetben a gyógyszer hatásossága nem valamilyen – a klinikus számára fontos – kimenetet, kemény végpontot (egészségnyereség, elkerült halálozás, vagy más elkerült nem kívánatos esemény) jelent, hanem a hatásosság valamilyen köztes kimenetre (outcome) vonatkozik. Ez a köztes végpont lehet egy laboratóriumi lelet vagy más vizsgálati érték eltérése, a gyógyszeradást követő megváltozása, amelyről az esetek egy jelentős részében az sem tudható, hogy annak van-e, és ha igen, akkor mi a konkrét klinikai gyakorlati jelentősége. Az adott gyógyszer tehát – a jelenlegi szabályozásnak teljesen megfelelően – megkapja a regisztrációt akkor is, ha annak a klinikai hatása (kimenet – kemény végpont) ismeretlen.

Elmondható tehát, hogy a hatásosság (efficacy) a gyógyszereket törzskönyvező szervezetek számára szükséges információ. Ha az adott gyógyszer ideális körülmények között (RCT – randomizált kontrollált vizsgálat) hatásosnak bizonyult, megfelelő szintű mellékhatásokkal, ez elegendő ahhoz, hogy a gyógyszert felvegyék azoknak a gyógyszereknek a listájába, amiket az adott országban forgalomba lehet hozni. Az, hogy a gyógyszer hatékonysága milyen a hétköznapi, nem ideális körülmények között, milyen a költsége és költség-hatékonysága, az ebben a fázisban nem lényeges.

– társadalombiztosítási finanszírozás; 'a negyedik hullám' – hatékonyság és költség-hatékonyság

Az hogy egy gyógyszer regisztrált egy adott országban még nem jelenti azt, hogy társadalombiztosítási támogatásban is részesül. Az esetek egy részében a cégek a társadalombiztosítási támogatásra nem tartanak igényt, más esetben viszont ezt igénylik. Ez utóbbi esetben a fejlett országokban, ezen belül az Európai Unió tagországaiban, a finanszírozás előfeltételeként ajánlott illetve megkövetelt, hogy az adott gyógyszer esetén konkrét klinikai hatásról kel számot adni. Ez a követelmény egyrészt a klinikai vizsgálatok eredmé-

nyeire (hatásosság) vonatkozik, emellett pedig egyre inkább megkövetelt az is, hogy az adott gyógyszernek az adott ország konkrét napi körülményei között mutatott hatékonysága és költség-hatékonysága is bemutatásra kerüljön. A gyógyszerek hatékonyságára és költség-hatékonyságára vonatkozó követelményt nevezik 'negyedik hullámnak'. Jelenleg az EU tagállamok közül 5 országban a hatékonyságra és a költség-hatékonyságra vonatkozó adatokat is be kell mutatni a társadalombiztosítási támogatás elnyerése érdekében. 2006-ra pedig ez a követelmény valamennyi EU tagországban bevezetésre kerül.

Összefoglalóan elmondható, hogy a hatékonyság és a költség-hatékonyság az egészségügyi kormányzat, a biztosító és a lakosság számára lényeges, olyannyira, hogy számukra az egészségügyi technológia (például gyógyszer) napi használata során mutatott hatékonyságáról és költség-hatékonyságáról kell a gyártónak/for-galmazónak tudományos bizonyítékokat szolgáltatni a fejlett országokban és ez a tendencia hazánkban is. A hatásosság ismerete alapján (ideális körülmények – RCT) nem tudjuk megjósolni a hatékonyságot (azaz a konkrét kimenetet, eredményt) az ideálistól eltérő szokásos napi körülmények között. Előfordulhat, hogy a RCT eredményei félrevezetik az orvost a várható haszon és a rizikó összevetésében. Ez részben azért következik be, mert a gyakorló orvos többnyire olyan betegekkel kerül szembe, akik általában kizárásra kerülnek az RCT vizsgálatokból, másrészt, más a környezet, a finanszírozás, a minőség, valamint a beteg és az orvos compliance a napi rutinban, mint az ideális körülmények között végzett klinikai vizsgálatok során.

– példa: ramipril prevenció és terápia

A 'négy hullám' követelményinek való megfelelésre jó példa a ramipril, amelynek a hatásossága nagyon jó minőségű tudományos bizonyítékokkal alátámasztott. A nagy rizikójú betegek esetén, a terápia eredményeként az elsődleges kimenet (kardiovaszkuláris, szívinfarktusz és stroke halálozás együtt) 22%-kal, a kardiovaszkuláris halálozás 25%-kal, a szívinfarktusz aránya 20%-kal, a stroke aránya 32%-kal, míg az összes halálozás 16%-kal csökkent. A költség oldal is kedvező, a terápia költség-hatékonysága mind a kardiovaszkuláris rizikócsökkentés, mind az első és az ismételt stroke megelőzése terén jó, valamennyi országban a finanszírozási küszöb alatt van. (Malik, Bhatia, Kooner, 2001; Carroll, Coen, Rymer, 2003; Lamy, Yusuf, Pogue, 2003)

Hazai adatokon alapuló számítások szerint, a szívinfarktusz után szívelégtelenségben is szenvedő betegek ramipril kezelése hazánkban, a szokásos terápiához viszonyítva, 197–331-el több beteg 5 évet meghaladó túlélését eredményezi. Az egy megmentett életre eső összeg: 0,73 millió Ft/1 életév nyereség, amely a nagyon jó költség-hatékonyságú beavatkozások közé tartozik. A nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek pre-

venciója és terápiája esetén az egy életévnyereség költsége 2,1 és 6,3 millió Ft-ra becsülhető korcsoportoktól és eltérő alaprizikótól függően. A terápia megfelelő alkalmazásával évente várhatóan 2000–2700 beteg élete lenne megmenthető, az 5 éves ramipril terápia eredményeként megmentett életévek száma pedig 30 000–50 000 életévre tehető. (Gulácsi, Kiss, 2002; Gulácsi, Kiss 2003)

5. Hogyan találjuk meg a gyógyszer indikációjának megfelelő betegeket (meta-diagnózisok)

A HOPE (2000) vizsgálatot (Heart Outcomes Prevention Evaluation) 1x10 mg/nap ramipril adásával végezték. A HOPE Study (The Hope Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000) olyan 55 éven felüli betegekre terjedt ki, akiknek az anamnézisében koronária megbetegedés, vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy perifériás vaszkuláris érbetegség, vagy diabetes mellitus volt. Ezen kívül legalább még egy rizikófaktor volt jelen a következők közül: magas vérnyomás, emelkedett koleszterin szint, alacsony a high-density koleszterin szint, dohányzás, dokumentált mikroalbuminuria. (I20-I25, I60-I69, I70, E10-E14 és I10-I15 BNO kódok) A statisztikai teszt ereje 90% felett volt, a compliance arány (ennek fontosságára később visszatérünk) is megfelelőnek bizonyult. Látható, hogy ahhoz, hogy azt a beteg populációt (hazánkban kb. 550-800 ezer beteg) ki tudjuk választani, amely esetén tudományosan bizonyított a jelentős egészségnyereség elérésének a lehetősége, nem elegendő pusztán a diagnózis(ok) vagy rizikófaktor(ok) ismerete, hanem több tényezőt együtt kell értékelnünk és összefoglalnunk egy 'meta-diagnózisban'. A meta-diagnózis előnye, hogy a klinikai kép mellett a globális rizikó mértékét is tartalmazza. A HOPE vizsgálatnak megfelelő és a fentebbi diagnózisok és rizikó tényezők által leírt populációba tartozók rizikója, és a terápia lehetséges eredményi pontosan ismertek (lásd HOPE vizsgálat) – egyetlen tennivaló a betegek azonosítása és kezelése. A betegek 'meta-diagnózis' szerinti kiválasztását jelenleg a háziorvosok által rutinban használt számítógépes szoftverek nem támogatják, de ez nem jelenti azt, hogy a HOPE vizsgálat beválogatási kritériumai alapján ezeket a betegeket ne lehetne azonosítani és elkülöníteni a praxis többi betegétől.

5.1. Indikáció –pragmatikus megközelítés

A prevencióban és a terápiában részesítendő betegek kiválasztásakor (célcsoport) a pragmatikus megközelítés két tényezőt vesz figyelembe: az eredményt (egészségnyereség) és a költségeket, illetve a kettő viszonyát. Az prevenció és a terápia eredménye szo-

rosan összefügg annak céljával. Míg korábban „vérnyomást”, „szívinfarktust” „stroke-ot” kezelték, hiszen egy-egy gyógyszernek egyféle hatása volt (esetleg egyféle hatását ismerték), ma a komplex hatások figyelembe vétele az elfogadott megközelítés. Ez nem egyszerű, hiszen a közgondolkodás valamint az egészségügyi adatbázisok, a korábbi „diagnózis-alapú” szemléletet követik. A változást azonban nagymértékben elősegíti az a tény, hogy a tudományos bizonyítékok az új, „beteg-alapú” struktúrákban állnak rendelkezésre a klinikai vizsgálatok (RCT) eredményeképpen. Az egészséggazdaságtan módszerei is a korszerű „beteg-alapú” megközelítésben használhatóak megfelelően.

Jó példa erre a magas vérnyomás terápiája. Mi is a célja a magas vérnyomás terápiájának? A vérnyomás csökkentése, vagy a célszerv (agy, szív, vese) károsodásának elkerülése, illetve a károsodás mértékének a csökkentése – és ezen keresztül a halálozás elkerülése? A tudományos alapú orvoslás szerint a cél egyértelműen a szervkárosodások és a halálozás elkerülése és a betegek életminőségének a javítása.

5.2. Prevencióban, terápiában részesítendőők száma (célcsoport)

A HOPE vizsgálat (2000) eredményei által igazolt egészségnyereség akkor érhető el, ha a prevencióban és terápiában a szív és agyér megbetegedések szempontjából nagy rizikójú betegek részesülnek. (Khalil, 2001) Alapvető kérdés tehát, hogy az adott terápia hány beteg számára indikálható. Ennek eldöntése azonban nem egyszerű kérdés. Az alapellátás által szolgáltatott és a KSH által összesített adatok „diagnózis alapú” adatok, a különböző diagnózisok között akkor sem lehet kapcsolatot teremteni, ha azok történetesen egy és ugyanazon beteghez tartoznak. Hazánkban még nem épült ki morbiditási regiszter, a morbiditási és mortalitási adatok nem kapcsolhatók össze, így fontos kérdések megválaszolása is nehézségekbe ütközik.

A technikai kérdések (megfelelő adatbázis) megválaszolása mellett módszertani kérdések megválaszolása is szükségesnek látszik a célcsoport pontos meghatározása érdekében. Lényeges például a célcsoport életkorának a kérdése. A HOPE vizsgálatban (az átlag életkor 66 év, a vizsgálat populáció 75%-a férfi volt) a nagy rizikójú 65-69 éves betegek halálozási aránya (0,0244) alacsonyabb, mint a magyar 65-69 éves átlag férfi populáció halálozási aránya (0,04498). Már önmagában ez a tény felveti annak a lehetőségét, hogy az RCT vizsgálatban közölt, életkorhoz is kötött indikációk, hazánkban esetleg a fiatalabb betegcsoportra is érvényesek. A cél-populáció alsó korhatárának a kiterjesztése 5–10 évvel fiatalabb betegek csoportjára, olyan jelentős hatást gyakorol a kezelési hatékonyságra és

költség-hatékonyságra, amely semmiképpen sem hagyható figyelmen kívül. Ebben az esetben tehát, akár jelentős hibát is elkövethetünk akkor, ha a randomizált kontrollált vizsgálat eredményinek a kritikátlan átvételére törekszünk.

A HOPE vizsgálat feltételrendszerének megfelelő nagy rizikójú szív-érrendszerei betegek becsült száma hazánkban, mint már korábban említettük, 550–800 ezer betegre tehető. (A KSH által összegzett adatokat vetettük össze házi orvosi dokumentációk konkrét adataival, illetve kórházi morbiditási adatokkal és ezek segítségével becsültük a nagy rizikójú populáció számát. Ez az eredmény durva becslésnek tekinthető, az alkalmazott metodika alapján feltételezhető, hogy a populáció tényleges számát alábecsültük.)

Ezt a 2001-ben megfogalmazott feltevést (Gulácsi, Kiss, 2001) látszik bizonyítani annak a vizsgálatnak az eredménye, amely 2003-ban mérte fel a cardio-vascularis megbetegedés kockázati tényezőit a hazai lakosság körében, több mint 80 ezer, házi orvósánál megjelent személy bevonásával. A felmérés eredménye szerint az 55 éven felüli férfiak és a 65 éven felüli nők csoportjában a betegek 90%-ának fokozott volt a cardio-vascularis rizikó szintje, míg az átlagpopulációban az emelkedett rizikó aránya elérte az 50%-ot. (Balogh, Hajdú, 2003)

5.3. Mi a költség és a haszon a társadalom számára?

A HOPE vizsgálatban alkalmazott ramipril terápia valamennyi országban költség-hatékonynak bizonyult, a költség-hatékonyság jelentősen nő a betegség súlyosbodásával. (Gulácsi, Kiss, 2001) A költség-hatékonyság értéke jelentősen alatta maradt a finanszírozásra javasolható gyógyszerek költség-határának. (Egy bizonyos költség-hatékonysági arány felett a gyógyszerek általában nem kerülnek finanszírozásra a fejlett országokban.) Hazánkban egy életévnyereség költsége feltételezhetően 2,1 és 6,3 millió Ft. között van (korcsoportoktól függő, eltérő alaprizikó miatt). (Gulácsi, 2001) A költség-hatékonysági arányt azonban csak úgy tudjuk értelmezni – kedvező vagy kedvezőtlen – ha a különböző egészségügyi beavatkozások költség-hatékonyságát össze tudjuk hasonlítani – azonos országban végzett vizsgálatok eredményei alapján. A 3. táblázatban néhány egészségügyi technológia költség és költség-hatékonysági adatait tüntettük fel.

6. Beteg-együttműködés (adherence¹ és compliance²)

A gyógyszeres terápiával való beteg-együttműködésnek különösen nagy a jelentősége a hosszan, eset-

¹ adherence – beteg-együttműködés (terápiához, terápia általános betartása)

² compliance – beteg-együttműködés (számszerűsítve a bevett gyógyszer dózisa és időpontja szerint)

Néhány Magyarországon végzett egészség-gazdaságtani elemzés eredménye

Publikáció	Egészségügyi beavatkozás	Kimenet (outcome), haszon	Költség	Költség-hatékonyság
Gulácsi, Kovács, 1997	prostatarák-szűrés PSA-val	?	országos szinten: 10–15 milliárd Ft/év	?
Gulácsi, Kósa, 1999	hormon terápia osteoporosis szűréssel kiemelt betegek esetén	csípőcsont-törések 1–7%-ának a megelőzése (102–713 törés)	országos szinten: 30–35 milliárd Ft	?
Gulácsi, 1999 és 2000	emlőrákszűrés (50–64 évesek, 100% compliance)	élet és életév nyereség	Költség 20 évre (5% diszkont): 2600–3700 millió Ft	–4–10 millió Ft/ élet –0,2–0,8 millió Ft/életév
Gulácsi, 2002	emlőrákszűrés – 1 kiszűrt emlőrák költsége	a szűrés hatékonysága	stratégiafüggő	költség: 1,4 millió Ft / egy kiszűrt rák
Boncz, Sebestyén, Gulácsi et al. 2003	emlőrákszűrés 45–65 éves korosztály	megmenthető életek: 365–1582		–5,7–17,8 millió Ft/élet –0,3–0,8 millió Ft/életév (5% diszkont)
Boncz, Sebestyén, Pál, et al. 2003	méhnyakrák-szűrés	megmenthető életek: 523–1065 / 10 év		–16,6–33,8 millió Ft/élet –0,7–1,5 millió Ft/életév (5% diszkont)

? – nem áll rendelkezésre jó minőségű tudományos bizonyíték

leg egészség életen át tartó, gyógyszeres kezelés esetén, krónikus betegségekben. Ennek a jelentőségét emeli ki az alábbi példa a magasvérnyomás betegség kezelésével kapcsolatban.

A magas vérnyomás kezelésére összeállított terápiás irányelvek a kardiovaszkuláris eredetű morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében a vérnyomás 140/90 Hgmm alá csökkentését ajánlják. Ezen belül 130/80 Hgmm alatti vérnyomás ajánlott a nagy, vagy a nagyon nagy rizikójú betegek számára A vérnyomás ajánlott szint alá csökkentésének mértéke azonban jelentős elmaradást mutat, és a legtöbb ipari országban a kontrollált (a 140/90 Hgmm határt meg nem haladó) vérnyomással rendelkező hipertenzív terápiában részesülő betegek száma a teljes magas vérnyomásos betegpopulációnak legfeljebb 34%-a. (The JNC 7 Report. 2003.)

A vizsgálatok szerint a kezelt betegek kevesebb, mint 25%-ának optimalizált a vérnyomása. Az USA-ban csak 30, az Egyesült Királyságban 7, Venezuelában 4,5%-uknak jól kontrollált a vérnyomása. (Adherence to long-term therapies. WHO. 2003.) Mi lehet ennek a jelenségnek az oka, amikor tudjuk, hogy a betegek többségében adekvát vérnyomáskontroll érhető el a rendelkezésünkre álló hatásos antihypertenzív szerekkel, amint azt a HOT (Hypertension Optimal Treatment) randomizált klinikai vizsgálat is bizonyította? (Hansson, Zanchetti, Carruthers, et al. 1998.) A kérdés nagyrészt a választ is tartalmazza: a randomizált klinikai vizsgálat nagymértékben ellenőrzött környezete, a válogatott

betegek és a motivált orvosok mind torzítják a hatásszági vizsgálat eredményét a rutin klinikai gyakorlatnál jobb eredmények irányába. Az egyik torzító tényező az adherence: a magas vérnyomás krónikus betegség, amely sokáig tünetmentes (silent killer), és amelynek gyógyszeres terápiája megfelelő beteg-együttműködést igényel, ami a mindennapi klinikai terápiában nem optimális mértékű. Ez a terápia sikertelenségéhez vezethet, és a terápiás sikertelenség fő okának éppen e gyenge beteg-együttműködést találták.

– *refrakter magas-vérnyomás vagy hiányos beteg-együttműködés*

Itt még egy másik fontos szempontot is meg kell fontolnunk. Számos esetben előfordul ugyanis, hogy intenzív, akár 3 antihypertenzív szer kombinációját tartalmazó terápia után a beteg vérnyomása nem csökken az ajánlott szint alá. Ekkor arra a következtetésre jut a kezelőorvos, hogy a beteg magas vérnyomása rezisztens az adott szerekre (refrakter magas-vérnyomás, drug-resistant hypertension). (Setaro, Black 1992) Ez a következtetés pedig a terápia további kiterjesztéséhez, vagyis megemelt dózisokhoz, újabb szerek és kombinációk felírásához és további diagnosztikus tesztek végzéséhez vezet. A refrakter hipertenzió diagnózisa azonban sokszor téves. Számos kutató jutott arra a következtetésre, hogy a magas vérnyomás elleni terápia sikertelenségének oka a gyógyszeres terápiával való beteg-együttműködés mértékében is keresendő.

(Cramer 1998) Fontos tehát különbséget tenni a valóban refrakter hipertenzió és az „álpozitív” refrakter hipertenzió között. Azonban megfelelő „diagnosztikai módszer” nélkül nehéz elkülöníteni azokat a betegeket, akik nem szedik rendszeresen gyógyszerüket és ennek következtében kontrollálatlan a vérnyomásuk azoktól, akik rendszeres gyógyszeresedők, ám vérnyomásuk valóban rezisztens a gyógyszeres terápiára. Ezért a nem megfelelő betegegyütműködés sokszor felismeretlen marad és tévesen a refrakter hypertónia diagnózisa születik.

– rövid együtműködés

Egy másik fontos jellemzője a magas vérnyomás elleni terápiával való szuboptimális beteg-együtműködésnek a rövid együtműködés. A diagnózistól számított egy éven belül a magas vérnyomásos betegek mintegy 30–50%-a hagy fel a gyógyszeresedéssel. (Balazovjeh, Hnilica, 1993) A szuboptimális beteg-együtműködés klinikai következményeinek összefoglalásaképpen megállapíthatjuk, hogy a non-adherence csökkenti a terápia hatékonyságát, növeli a terápia sikertelenségének, a mellékhatásoknak és a nem kívánt eseményeknek az esélyét. Megnehezíti továbbá racionális, költség-hatékony terápiás döntések hozatalát, amint azt az „ál-refrakter” hipertenzió esetében láttuk.

– a hiányos beteg-együtműködés gazdasági következményei

A non-adherence klinikai következményeiből következnek annak gazdasági hatásai. Gyakran előfordul, hogy a diagnózis felállítása után a beteg el sem kezdi, vagy elkezd, de hamarosan abba is hagyja a gyógyszeres terápiát. Így értelemszerűen a diagnózis felállításának költségei elvesztegetett erőforrássá válnak. A csökkent hatékonyság és a gyakoribb sikertelen terápia általában növelik az ellátás erőforrás felhasználását, vagyis a költségek növekednek. Mindez gyakoribb orvos konzultációkban, gyakoribb és hosszabb kórházi kezeléseknél nyilvánulhat meg. A szakemberek egy része a kórházi felvételek 5,5%-át, míg mások a kórházi felvételek 6–10%-át a non-adherence-nek tulajdonítják. A non-adherence továbbá a felírt gyógyszer dózis indokolatlan emelésével, vagy a felírt hatóanyag megváltoztatásával (amint azt az „ál-refrakter” magas vérnyomás példáján láttuk), esetleg szükségtelen vizsgálatokkal, tesztekkel jár. Az is növeli a költségeket, ha a beteg nem jelenik meg az előjegyzett időpontban konzultációra, műtétre. (Cleemput, Kesteloot, DeGeest, 2002)

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt években a fejlett országokban a „probléma alapú” egészségügyi prioritásokat felváltotta a „hatékonyan megoldható probléma alapú” prioritások képzése. Ez azt jelenti,

hogy egy egészségügyi problémának nem csak elég jelentősnek kell lennie ahhoz, hogy fontos egészségügyi prioritást kapjon, hanem rá vonatkozó költség-hatékony megoldásnak is kell léteznie. Ezt a koncepciót a szerzők a kardiovaszkuláris rendszerre ható, angiotenzin konvertáló enzim gátló (ACE-gátló) gyógyszercsoportba tartozó ramipril példáján keresztül mutatták be, amelynek az alkalmazásával nagy rizikójú betegek esetén, a kardiovaszkuláris, a szívinfarktus és a stroke halálozás együtt 22%-kal, a kardiovaszkuláris halálozás 25%-kal, a szívinfarktus aránya 20%-kal, a stroke aránya 32%-kal, míg az összes halálozás 16%-kal csökkenthető. (HOPE 200) A gyógyszer az egészség-gazdasági elemzés eredménye szerint költség-hatékony. A szerzők az egészség-gazdaságtani vizsgálatok szerepét elemezték a prevenció, terápia és a népegészségügyi döntéshozás szempontjából.

Az egészség-gazdasági elemzés során az input és az output kerül összevetésre, másképpen fogalmazva, tevékenységeink költségeit hasonlítjuk össze azok következményeivel. A gazdasági elemzések másik jellemzője a választási alternatívák vizsgálata. A gazdasági vizsgálatok fő célja az alternatív lehetőségek összehasonlító elemzése, költségeik és hatásaik alapján.

Ahhoz hogy az egyes gyógyszeres terápiák és prevenciók alkalmazások költségeit és következményeit össze tudjuk hasonlítani, szükséges, hogy a gyógyszerek ne csak a regisztrációhoz szükséges feltételeknek (hatékonyság, biztonságosság, és a gyártási folyamat megfelelő minősége – ’első három hullám’) tegyenek eleget. Ezen felül fontos, hogy ismertek legyenek a gyógyszer klinikai hatásai (ha vannak), hiszen az orvosok klinikai hatások (egészségnyereség) elérése céljából használják a gyógyszereket) és információk álljanak rendelkezésre a gyógyszerek hatékonyságáról az adott ország tényleges napi rutin körülményei között. És végül, tudnunk kell a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos költségeket és a gyógyszer költség-hatékonyságát, hiszen kevesen lennének hajlandók szabott árat fizetni egy olyan áru-, vagy szolgáltatás-csomagért, amelynek a tartalmát nem ismerik, és fordítva, nem sokan fogadnának el egy olyan szituációt, hogy egy későbbiekben megállapított nagyságú összeget fizessenek, még akkor sem, ha az áru- vagy szolgáltatás-csomag tartalma ismert. Ez pedig nincsen másképp az egészségügyben sem.

IRODALOM

1. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO; 2003. – 2. Árva P, Bodó M, Cseh I, Demeter J, Dörössy B, Fülöp Gy, Gombár G, Gróf Á, Gulácsi L, Kék L, Liszka Gy, Lust I, Otto Sz, Péntek Z, Péter Z, Petrányi Á, Raduly Z, Rozsos T, Sági S, Svatics E, Szabó G, Toth V, Vass L (2000) (szerk.: Dörössy L, Gulácsi L, VI. Fejezet: Az emlé-, és a méhnyak-szűrés: közgazdasági elemzés, 153-169) Szervezett szűrés az onkológiában; Minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató, Egészségügyi Minisztérium, Budapest. – 3. Balazovjeh I, Hnilica Jr P. Compliance with antihypertensive treatment in consultation rooms for hypertensive patients. J Hum Hypertens 1993; 7(6):581-583. – 4. Balogh S, Hajdú N, Kardiovaszkuláris kockázati tényezők felmérése, Medicus Universalis, 2003; megjelenés alatt. – 5. Caroll CA, Coen MM, Rymer MM, Assessment of the effect of ramipril therapy on direct health care costs for first and recurrent strokes in high risk cardiovascular patients using data from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study, Clinical

Therapeutics, 2003;25:4:1248-1261. – 6. Cleemput I, Kesteloot K, DeGeest S. A review of the literature on the economics of noncompliance. Room for methodological improvement. *Health Policy* 2002; 59:65-94. – 7. Cramer JA. Consequences of intermittent treatment for hypertension: the case for mediation compliance and persistence. *Am J Managed Care* 1998; 4:1563-1568. – 8. Foster C, Murphy M, Ness A, et al. Primary prevention – cardiovascular disorders, 95-128 oldal, in: *Clinical evidence*, BMJ Publishing Group, Oxford, 8. issue, 2002. – 9. Gulácsi L, Kovács A, Költséghatékonyság: PSA szűrés, *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 1997;35, 4, 381-387. – 10. Gulácsi L, Kósa Zs, A csípőcsonttörések megelőzésére végzett csontsűrűség mérés és terápia hatékonysága, *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 1999;37, 2, 154-171. – 11. Gulácsi L, Az emlőrákszűrés lehetséges haszna és költsége hazánkban; hatékonyság és eredményesség, *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 1999; 37,3,279-299. – 12. Gulácsi L, A minőségfejlesztés szerepe a hatékony és eredményes és egészségügy kialakításában Magyarországon, Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem, PhD értekezés, Budapest, 2002. – 13. Gulácsi L, Kiss I, EBM: - Evidence Based vagy Economic Based Medicine? *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 2001;39, 6, 545-558. – 14. Gulácsi L, A ramipril terápiával kapcsolatosan rendelkezésre álló szakirodalom szisztematikus áttekintése; a ramipril terápia célpopulációja, eredményei és költségei Magyarországon, tanulmány, Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport, Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem, Közzolgálati Tanszék, Budapest, 2001. – 15. Gulácsi L, Kiss

I, A nagy rizikójú kardiovaszkuláris betegek terápiája: tényeken alapuló orvoslás, *Orvos-Képzés, Az Orvostovábbképzés folyóirata*, 2002;4:269-280. – 16. Gulácsi L, Kiss I, Az antihipertenzív kezelés farmakoökonómiai szempontjai, *Háziorvosi Továbbképző Szemle*, 2003;8(különszám):43-50. – 17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT study group. *Lancet* 1998; 351:1755-1762. – 18. HOPE (2000) The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators, Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events, in high-risk patients, *N Engl J Med*;342:145-153. – 19. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ, Alhaddad IA (2001) A remarkable Medical Story: Benefits of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in cardiac Patients, *J Am Coll Cardiol*, 37:1757-64. – 20. Lamy A, Yusuf S, Pogue J, Cost implications of the use of ramipril in high-risk patients based on the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study, *Circulation*, 2003;107:960-965. – 21. Malik IS, Bhatia VK, Kooner JS, Cost-effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction, *Heart*, 2001;85:539-543. – 22. Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:543-546. – 23. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Sudlow C, Lonn E, Pignone M, et al. Secondary prevention of ischemic cardiac events 129-168 oldal, in: *Clinical evidence*, BMJ Publishing Group, Oxford, 8. issue, 2002. – 24. Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.