

A ramipril/amlodipin és a lisinopril/amlodipin fix kombinációk a terápiahűség tükrében

Simonyi Gábor dr.¹ ■ Ferenci Tamás dr.²

¹Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

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

Bevezetés: A hipertonia kezelése során nagy jelentőségű a jó terápiahűség, mivel a célvérnyomás elérésének egyik hangsúlyos eleme. A vérnyomáscélértékek elérésével csökkenthető a cardiovascularis szövődmények kockázata. **Célkitűzés:** A hipertonia indikációban indított ramipril/amlodipin és a lisinopril/amlodipin fix kombinációk egyéves perzisztenciájának összehasonlítása. **Módszer:** Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisából a vényforgalmi adatokra támaszkodva hipertonia indikációban, 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között első alkalommal a ramipril/amlodipin, illetve a lisinopril/amlodipin fix kombinációk receptjeit kiváltó olyan betegeket választottak ki, akik a megelőző egy évben hasonló hatóanyagokkal végzett antihypertensív terápiaiban nem részesültek. A perzisztencia modellezésére a túléléselemzés klasszikus eszköztárát alkalmazták, ahol a „túlélési” idő a gyógyszer szedésének abbahagyásáig eltelt idő volt. A modellezéshez komplementer log-log link függvényt használó általánosított lineáris modellt alkalmaztak, mint diszkrét túléléselemzési modellt. **Eredmények:** A vizsgált időszakban 10 449 beteg kezdett ramipril/amlodipin, míg 20 276 beteg kapott lisinopril/amlodipin fix kombinációt hipertonia indikációban. A megfigyelési időszakban a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves perzisztenciája 54%, míg a lisinopril/amlodipin fix kombinációt szedőké 36% volt. Az átlagos perzisztencia időtartama 271 nap volt a ramipril/amlodipin, míg 211 nap a lisinopril/amlodipin fix kombinációt szedőknél. A lisinopril/amlodipin fix kombináció abbahagyásának kockázata a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest majdnem kétszeres volt (HR = 1,79, p<0,001). **Következtetések:** A szerzők igazolták, hogy hipertonia indikációban alkalmazott ramipril/amlodipin, illetve lisinopril/amlodipin fix kombinációk között szignifikáns különbség van az egyéves perzisztencia vonatkozásában. Az eredmények azt igazolták, hogy a betegek terápiahűsége szempontjából előnyösebb a ramipril/amlodipin fix kombinációt alkalmazni. *Orv. Hetil., 2016, 157(1), 30–34.*

Kulcsszavak: perzisztencia, antihypertensív terápia, ramipril/amlodipin fix kombináció, lisinopril/amlodipin fix kombináció

Ramipril plus amlodipine and lisinopril plus amlodipine fixed dose combinations and patient's adherence

Introduction: Patient's adherence has a great significance to reach target blood pressure values. The risk of cardiovascular adverse events decreases when patients are on target blood pressure. **Aim:** The aim of the authors was to investigate the one-year persistence of the ramipril/amlodipine and lisinopril/amlodipine fixed dose combination in hypertensive patients. **Method:** National Health Insurance Found prescriptions database of Hungary on pharmacy-claims between October 1, 2012 and September 30, 2013 was analyzed. The authors identified patients who filled prescriptions for fixed dose combinations of ramipril and amlodipine, and lisinopril and amlodipine prescribed for the first time, for the therapeutic indication of hypertension. Patients have not received antihypertensive therapy with similar active substances during one year before the study. To model the persistence, the apparatus of survival analysis was used, where “survival” was the time to abandon the medication. As it was available to month precision, discrete time survival analysis was applied: a generalized linear model was estimated with complementary log-log link function with the kind of drug being the only explanatory variable. **Results:** During the study period, fixed dose combination antihypertensive therapy with ramipril plus amlodipine and lisinopril plus amlodipine was started in 10,449 and 20,276 patients, respectively. One-year persistence rate in patients taking ramipril and amlodipine as a fixed dose combination was 54%, whereas 36% in those on the fixed lisinopril and amlodipine combination. Considering only the 360-day study period, the mean duration of persistence was 271 days in patients on the ramipril based and 211 days on

lisinopril based fixed dose combination. Analyzing persistence on treatment with these combinations showed that the actual rate of discontinuation was about twice higher during treatment with the lisinopril and amlodipine fixed dose combination compared with the use of the ramipril and amlodipine fixed dose combination (hazard ratio = 1.79, $p < 0.001$). *Conclusions:* There is a significant difference between the one-year persistence of ramipril plus amlodipine and lisinopril plus amlodipine fixed dose combination in patients with hypertension. The result demonstrated that ramipril and amlodipine fixed dose combination has a favourable patients' adherence as compared to lisinopril and amlodipine fixed dose combination

Keywords: persistence, antihypertensive therapy, ramipril/amlodipine fixed dose combination, lisinopril/amlodipine fixed dose combination

Simonyi, G., Ferenci, T. [Ramipril plus amlodipine and lisinopril plus amlodipine fixed dose combinations and patient's adherence]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(1), 30–34.

(Beérkezett: 2015. október 28.; elfogadva: 2015. november 19.)

Rövidítések

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CI = konfidenciaintervallum; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológus Társaság; ESH = (European Society of Hypertension) Európai Hypertonia Társaság; HCT = hidroklorotiazid; HR = (hazard ratio) kockázatarány; MHT = Magyar Hypertonia Társaság; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; SE = standard error

Az emelkedett vérnyomás a krónikus vesebetegség, továbbá számos cardiovascularis betegség (például stroke, coronariabetegség, szívelégtelenség, perifériás érbetegség) független kockázati tényezője. Hazánkban egy 2011. évi szűrőprogramban részt vevők 52%-ában mértek 140/90 Hgmm feletti vérnyomásértékeket [1]. A hipertonia az orvos–beteg találkozások egyik leggyakoribb oka hazánkban is. A vérnyomáscélértékek elérése különösen fontos a cardiovascularis szövődmények kockázatának csökkentése miatt. Az elmúlt időszakban végzett felmérések, illetve a Hypertonia Regiszter szerint az antihypertensív terápiaiban részesülő betegek közel fele nem éri el a célvérnyomást [2]. A vérnyomáscélértékek elérése gyakran nehézségekbe ütközik. Ennek okai között kiemelt helyen szerepel a nem megfelelő terápiahűség. Jól ismert, hogy a tabletták számának növekedésével csökkent a terápiás együttműködés [3]. Másik meglepő ok, hogy a kezelőorvosok gyakran nem lépnek tovább, annak ellenére sem, hogy a betegek nem érik el a célvérnyomást [4], bár ez a jelenség a lipidcsökkentő terápiaiban sem ismeretlen. Számos nemzetközi klinikai vizsgálat adatai szerint a célvérnyomást legalább két hatóanyagcsoportba tartozó készítmény kombinálásával lehet csak elérni [5]. A kombinációs terápia szükségességét a legfrissebb hazai és európai ajánlások is kihangsúlyozzák. Ezek szerint I. fokozatú hypertóniában (140/90–159/99 Hgmm), ha a nem gyógyszeres kezeléssel nem sikerül a vérnyomást normalizálni, megkísérhető a monoterápia, ugyanakkor gyorsabb eredmény

érhető el vérnyomáscsökkentő gyógyszerek kombinációjával. II. vagy III. fokozatú magas vérnyomás fennállásakor (160–179/100–109, illetve >180/110 Hgmm) minden esetben gyógyszer-kombináció szükséges [6, 7].

Az ACE-gátlók és a kalciumcsatorna-blokkolók együtt adását az Európai Hypertonia Társaság (ESH) és a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) egyaránt ajánlott kombinációkként javasolják. Ugyanakkor hangsúlyozzák, hogy a fix kombinációk alkalmazása előnyösebb a jobb betegadherencia miatt [6, 7].

Sem a nemzetközi, sem a hazai irodalomban korábban nem vizsgálták még azt a kérdést, hogy két különböző ACE-gátló és azonos kalciumcsatorna-blokkoló hatóanyagot tartalmazó fix kombinációk között van-e különbség az egyéves terápiahűség vonatkozásában. Vizsgálatunkban ezért azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy e kérdést a ramipril/amlodipin és a lisinopril/amlodipin fix kombinációk egyéves perzisztenciájának összehasonlításával tanulmányozzuk.

Betegek és módszer

Retrospektív vizsgálatunkban az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisát használtuk fel. Az OEP adatbázisából azokat a betegeket választottuk ki, akik a 2012. október 1. és 2013. szeptember 30. közötti időszakban hipertonia indikációval (BNO: I10H0) első alkalommal váltottak ki ramipril/amlodipin vagy lisinopril/amlodipin fix kombinációt tartalmazó készítményeket (bármely dóziskombinációban). Bevonási feltételként szerepelt, hogy e betegek a megelőző egy évben e készítmények receptjeit nem váltották ki. Minden beteg receptkiváltásait 14 hónapig követtük. Elemzésünkben a követési időszak alatt elhunyt betegeket kizártuk. Hatvannapos gyógyszerkihagyást tolerálva (grace periódus) vizsgáltuk, hogy a fenti antihypertensív terápiaiban részesült betegek mekkora hányada maradt az adott fix kombináción egy egyéves periódus alatt. Az adatok – a

még terápián lévő betegek száma – 30 napos időközönként voltak elérhetőek.

A két fix kombináció perzisztenciájának modellezésére a túléléselemzés klasszikus eszköztárát alkalmaztuk, ahol a „túlélési idő” a gyógyszer szedésének kezdetétől annak abbahagyásáig eltelt idő. Vizsgálatunkban az egyetlen magyarázó változó a gyógyszer-kombináció típusa volt. Mivel a perzisztencia 30 napos frekvenciával volt elérhető, így diszkrét idejű túlélést becsültünk meg, majd 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 [8, 9]. A gyógyszerek között a házár proporcionalitását úgy ellenőriztük, hogy hozzáadtuk a modellhez a gyógyszer és az eltelt idő interakcióját, és összehasonlítottuk ennek a – szaturált – modellnek az illeszkedését az eredeti modellhez [10]. Amennyiben a nem proporcionalitás nem volt jelentős, úgy meghatároztuk a gyógyszer-szedés abbahagyásának házárját is, a referenciaként használt ramipril/amlodipin fix kombinációhoz viszonyítva (HR – házár arány). Mindezek mellett kiszámoltuk mindkét fix kombináció szedésének 12 hónapra korlátozott átlagos túlélési idejét [11] is.

Eredmények

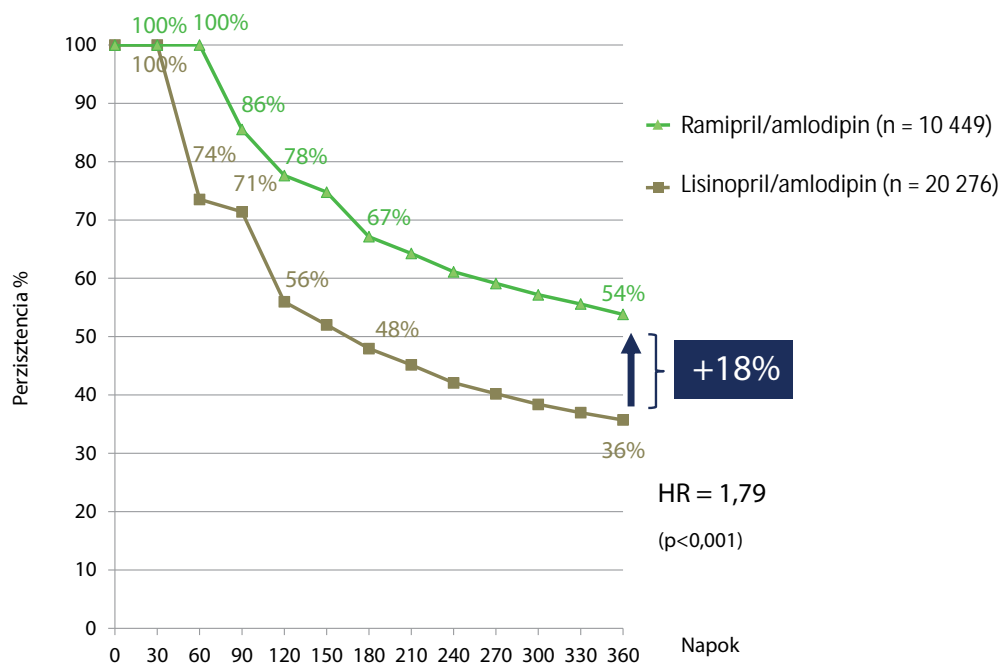
A bevonási időszakban (2012. október 1. és 2013. szeptember 30. között) 10 449 beteg kezdett ramipril/amlodipin, míg 20 276 betegnél indítottak lisinopril/amlodipin fix kombinációval antihypertenzív terápiát.

A ramipril/amlodipin fix kombinációt kezdők esetében máshol nem tapasztalt módon még az első és a má-

sodik hónap végén is a betegek 100%-a maradt ezen a terápián, míg a harmadik hónapra viszonylag kismértékű, 14%-os lemorzsolódást láttunk. Fél év elteltével a betegek 67%-a volt még a terápián. Ezt követően a második fél évre, azaz a terápia első évének végére a betegek 54%-a szedte még a ramipril/amlodipin fix kombinációt (1. ábra).

A lisinopril/amlodipin fix kombinációt az első hónap végére még minden beteg szedte, azonban a 2. hónapra – szemben a ramipril/amlodipin fix kombinációval, ahol ekkor a betegek 100%-a még szedte ezt a készítményt – a lisinopril/amlodipint szedők aránya nagyot zuhant, mivel a betegek igen jelentős része, több mint negyede abbahagyta a lisinopril/amlodipin fix kombináció szedését. A két fix kombinációt szedők perzisztenciája között ekkor jelentkezett a legnagyobb különbség (26 százalékpont). A harmadik hónapra a lisinopril/amlodipin fix kombinációt szedők aránya 71%-ra csökkent, míg fél év elteltével a betegek már csak 48%-a szedte. A két fix kombináció között ekkor 19 százalékpontos különbség mutatkozott, a ramipril/amlodipin fix kombináció javára. A lisinopril/amlodipin fix kombinációt egy év elteltével a betegek már csak 36%-a szedte (1. ábra). A két készítmény közötti perzisztenciakülönbség lényegében a féléves adatoknak megfelelően alakult, mivel egyéves gyógyszer-szedést követően 18 százalékponttal több beteg szedte a ramipril/amlodipin fix kombinációt (54%), mint a lisinopril/amlodipin fix kombinációt (36%).

A 360 napra korlátozott intervallumból számolt átlagos perzisztenciaidő 271 (SE: 1,1) nap volt a ramipril/amlodipin, míg 211 (SE: 0,9) nap a lisinopril/amlodipin fix kombinációt szedőknél.



1. ábra | A ramipril/amlodipin és a lisinopril/amlodipin fix kombinációk egyéves perzisztenciája

A diszkrét túléléselemzési modell eredményei szerint a nem proporcionális mindössze 4,5%-os (ennyi a proporcionális és a szaturált modell devianciái közti különbség, relatíve a proporcionális nulldevianciájához képest), így alkalmazhatjuk a proporcionális modellt és ennek révén a HR-t. Az eredményeink szerint a lisinopril/amlodipin fix kombináció abbahagyásának hazárdja a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képes majdnem kétszeres volt (HR = 1,79, $p < 0,001$).

Megbeszélés

Az ACE-gátló és a kalciumcsatorna-blokkoló kombinációkat az ESH és az MHT irányelveiben ajánlott kombinációkként javasolják, kiemelve ezek fix kombinációkban történő alkalmazását, mivel ebben az esetben jobb a betegadherencia [6, 7].

A ramipril/amlodipin fix kombináció és a ramipril/amlodipin szabad kombinációk perzisztenciájának összehasonlításáról egy korábbi közleményünkben [Simonyi, G., Ferencsik, T.: A ramipril/amlodipin fix kombináció perzisztenciája. Orv. Hetil., 2014, 155(47), 1882–1888.] már beszámoltunk. Vizsgálatunkban 30 000 beteg gyógyszereszedési szokásait elemezve azt találtuk, hogy 20 százalékpontos különbség mutatkozott a fix kombináció javára. A ramipril és az amlodipin szabad kombináció egyéves terápiahűsége 34% volt, míg a fix kombinációt szedőknél ezt 54%-nak találtuk. A szabad kombináció adásakor mintegy kétszeres volt a gyógyszerelhagyás hazárdja a fix kombinációhoz képest (HR = 1,94, $p < 0,001$).

Látuk, hogy adott hatóanyagok szabad kombinációjához képest kedvezőbb ezek fix kombinációja. Ugyanakkor felmerült az a kérdés, hogy terápiahűség szempontjából van-e különbség a korszerű ACE-gátló/kalciumcsatorna-blokkoló és az anyagcsere szempontjából nem igazán kedvező ACE-gátló/hidroklorotiazid (HCT) fix kombinációk között.

Egy másik hazai vizsgálatunkban ezt tanulmányoztuk. Több mint 39 000 beteg követése során a ramipril/HCT fix kombináció esetén az antihypertensív terápia egyéves terápiahűségét 29%-nak találtuk, míg a ramipril/amlodipin fix kombináció perzisztenciája a korábbiaknak megfelelően 54% volt [12]. Ez azt jelentette, hogy a ramiprilalapú fix kombinációs terápiák közül – a ramipril/amlodipin fix kombináció javára – számszerűen 25%-kal, szignifikánsan magasabb volt a terápiahűség. Ebben a vizsgálatban a ramipril/HCT elhagyásának kockázata – a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest – több mint kétszeres volt (HR: 2,318, $p < 0,001$).

Jól ismert, hogy az antihypertensív fix kombinációk terápiahűsége átlagosan mintegy 20%-kal haladja meg a szabad kombinációkét [13]. Ugyanakkor eddig nem rendelkezünk adatokkal arra vonatkozóan, hogy hasonlóan tartható fix kombinációk között van-e perzisztenciakülönbség.

Jelen vizsgálatunk azért tekinthető különlegesnek, mert „face to face” eddig a nemzetközi irodalomban sem találtunk hasonló elemzést, ahol egy-egy különböző hatóanyagú ACE-gátló és amlodipin fix kombinációk egyéves terápiahűségét hasonlították volna össze. Ebben az esetben két különböző ACE-gátló volt az amlodipin fix „partner”. Eredményeink alapján majdnem kétszeres (HR = 1,79, $p < 0,001$) a lisinopril/amlodipin fix kombináció abbahagyásának az esélye a ramipril/amlodipin fix kombinációhoz képest. A ramipril/amlodipin szabad kombináció szedésének egyéves perzisztenciája korábbi vizsgálatunkban 34% volt, de meglepő módon a lisinopril/amlodipin fix kombinációé ezzel lényegében megegyezett (36%).

Mivel mindkét fix kombinációban ACE-gátló szerepelt kombinációs partnerként, hasonló hatásossággal, mellékhatásprofilal, ezért ezek önmagukban nemigen magyarázhatják eltérő terápiahűségüket.

Következtetések

Retrospektív módon, az OEP gyógyszerkiváltási adatbázisának felhasználásával elemeztünk két korszerű fix kombináció egyéves terápiahűségét. Mindkét fix kombináció esetében az amlodipin volt a kalciumcsatorna-blokkoló, míg az ACE-gátló a ramipril, illetve a lisinopril volt. Eredményeink azt igazolták, hogy még e két hasonlóan tartható korszerű fix kombináció is különbözhet a terápiahűség szempontjából.

Nemzetközi szinten is egyedülálló eredményeink azt igazolták, hogy a ramipril/amlodipin fix kombináció lényegesen felülmúlta a lisinopril/amlodipin fix kombinációt az egyéves terápiahűség vonatkozásában. Korábbi adataink pedig azt bizonyították, hogy a ramipril/amlodipin fix kombináció egyéves terápiahűsége lényegesen jobb volt, mint a ramipril/HCT fix kombinációé. A hazai és a mindennapos gyakorlat betegadherencia-eredményeit tükröző adatokat mindenképpen érdemes figyelembe venni, amikor fix kombinációt választunk a hipertónia kezelésére. A terápiahűség jelentősége igen nagy a cardiovascularis prevencióban, így az antihypertensív terápiában is. Hazánkban – a nemzetközi adatokkal történő összehasonlításban – lényegesen rosszabb a gyógyszeres terápia hosszú távú perzisztenciája, ezért kell nagy figyelmet fordítanunk arra, hogy egy adott betegség kezelése során figyelembe vegyük a készítmény várható perzisztenciáját is.

Limitációk

– Vizsgálatunkban retrospektív módon elemeztük az OEP adatbázisát. Módszerünkben adódóan nem tudtuk figyelembe venni a primer nonadherenciát (vizsgálatunk tárgya nem ez volt). A fogalom egyrészt azt jelenti, hogy a beteg a felírt gyógyszerét egyáltalán soha nem váltja ki a patikában. (Az elektronikus recept bevezetésével a későbbiekben ezt is vizsgálhatjuk.)

- Másrészt nem tudtuk vizsgálni azt sem, hogy a beteg, bár a gyógyszert kiváltja, de nem szedi be. Azt tudtuk értékelni, hogy a felírt (és legalább egyszer kiváltott) gyógyszereket a beteg az előírt adagban és gyakorisággal váltotta-e ki.
- A perzisztenciaadatokat nem tudtuk a vizsgálatba belépés – első vénykiváltás – időpontja szerint megbontani: adatbázisunkban csak összesítve volt elérhető az utánkövetési idő. (Tehát ugyanúgy az 1 éves perzisztenciába tartozott az, aki 2012. október 1-jétől 2013. szeptember 30-ig volt perzisztens és az, aki 2013. szeptember 30-ától 2014. szeptember 29-ig.) Emiatt a vizsgálati periódus alatti esetleges, perzisztenciát befolyásoló tényezőkben történt változásokat nem tudtuk vizsgálni.
 - Vizsgálatunk legfontosabb módszertani limitációja az volt, hogy nem állt rendelkezésünkre adat a potenciális confounderekről, azaz azokról a változókról, amelyek egyszerre befolyásolhatják mind a gyógyszerrendelést, mind az adherenciát (például nem, életkor, szocioökonómiai státusz, betegség súlyosság).

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: S. G.: A vizsgálat hipotézisének kidolgozása, az adatgyűjtés megtervezése, a kézirat megszövegezése. F. T.: A vizsgálat adatainak statisztikai feldolgozása, az ehhez kapcsolódó módszerek ismertetése, a kézirat szövegezése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Barna, I., Daiki, T., Dankovics, G., et al.: Population based study of hypertension in Hungary – 2011. Comprehensive Health Protection Screening Program of Hungary, 2010–2020. [A hypertonia lakossági vizsgálata Magyarországon – 2011. Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2013, 17(1), 28–33. [Hungarian]
- [2] Kiss, I. (ed.): Professional and organizational guidelines of treatment of hypertension in adults and children. [A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2009, 13 (Suppl. 2), 89–167. [Hungarian]
- [3] Simonyi, G.: Importance of patient adherence in antihypertensive treatment. [A betegadherencia jelentősége az antihypertenzív terápiaiban.] *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2013, 18(5), 283–287. [Hungarian]
- [4] Coca, A.: Actual blood pressure control: are we doing things right? *J. Hypertens. Suppl.*, 1998, 16(1), S45–S51.
- [5] Bakris, G. L.: The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am. J. Med.*, 2004, 116(Suppl. 5A), 30S–38S.
- [6] 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(28), 2159–2219.
- [7] Kiss, I. (ed.): Professional and organizational guidelines of treatment of hypertension (The guideline of Hungarian Society of Hypertension 2015). [A hypertoniabetegség ellátása (Az MHT szakmai irányelve 2015).] *Hypertonia és Nephrologia*, 2015, 19(Suppl. 1), 1–38. [Hungarian]
- [8] Singer, J. D., Willett, J. B.: Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence. Oxford University Press, New York, 2003.
- [9] Mills, M.: Introducing survival and event history analysis. Sage Publications, London, 2011.
- [10] Willett, J. B., Singer, J. D.: 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(6), 952–965.
- [11] Royston, P., Parmar, M. K.: Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med. Res. Methodol.*, 2013, 13, 152.
- [12] Simonyi, G.: Relevance of ramipril and amlodipine fixed dose combination in the treatment of metabolic syndrome with hypertension. [A ramipril/amlodipin fix kombináció jelentősége a metabolikus szindrómások hypertóniájának kezelésében.] *Cardiometabolica Hungarica*, 2015, 8(Suppl. 1), S16–S17. Abstract. [Hungarian]
- [13] Dezii, C. M.: A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag. Care*, 2000, 9(9 Suppl.), 2–6.

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

*Az összefoglalóban szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik.
Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*