

ACTA

PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata

1.

2013

APHGAO 83, (043) 1–32. (2013)



A C T A PHARMACEUTICA H U N G A R I C A

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

Főszerkesztő:

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.
Tel.: 217-0891;
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

Felelős szerkesztő:

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7-9.
Tel.: 217-0927;
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

A szerkesztőbizottság tagjai:

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,
Tóthfalusi László

A szerkesztőség címe – Correspondence:

Acta Pharmaceutica Hungarica
1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

A főszerkesztő munkatársa:

Hankó Zoltán MGYT,
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

TARTALOM

<i>Ujhelyi Zoltán, Vecsernyés Miklós, Bácskay Ildikó: Mikroemulzió komponenseiként alkalmazott felületaktív anyagok élő sejtekre gyakorolt hatásának vizsgálata kémiai szerkezetük és micellaképzési tulajdonságuk alapján</i>	3
<i>Dóczy Veronika, Mészáros Ágnes: Beteg-együtműködés, módszertani kérdések és hazai vizsgálatok</i> ..	13
<i>Boncz Imre, Donkáné Verebes Éva, Oberfrank Ferenc: A magyar gyógyszergazdaságossági törvény hatása a patikák számára 2007-2010. között</i>	28

CONTENTS

<i>Ujhelyi Z., Vecsernyés M., Bácskay I.</i> : Evaluation of cytotoxicity of tenseses used in microemulsions according their chemical structures and CMC	3
<i>Dóczy, V., Mészáros, Á.</i> : Adherence, methodology and studies in Hungary	13
<i>Boncz, I., Donka-Verebes, É., Oberfrank, F.</i> : The effect of law for economical use of medications 2006 on the number of pharmacies between 2007-2010 in Hungary	28

Acta Pharmaceutica Hungarica: www.mgyt.hu

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata
Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu
Felelős kiadó: Prof. Dr. Szökő Éva

Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással
az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla sz. 11708001-20530530

Adószám: 19000754-2-42

Előfizetési díj egész évre: 6000 Ft + 300 Ft áfa

Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 785 db

Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*

Sokszorosítás: Print Invest Magyarország-H Zrt., 1053 Budapest, Papnövelde út 8. II. em. 26.

Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató

Mikroemulzió komponenseiként alkalmazott felületaktív anyagok élő sejtekre gyakorolt hatásának vizsgálata kémiai szerkezetük és micellaképzési tulajdonságuk alapján

UJHELYI ZOLTÁN, VECSENYÉS MIKLÓS, BÁCSKAY ILDIKÓ*

Debreceni Egyetem OEC, Gyógyszertechnológiai Tanszék
4032 Debrecen Nagyerdei krt 98.,

*Levelezési cím: bacskay.ildiko@pharm.unideb.hu

Summary

Ujhelyi Z., Vecsernyés M., Bácskay I.: *Evaluation of cytotoxicity of tensides used in microemulsions according their chemical structures and CMC*

The aim of this study was to examine the cellular effects of two non-ionic amphiphilic tenside groups and their mixtures on human Caco-2 cell monolayers as dependent upon their chemical structures and physicochemical properties. The first group of polyethylene glycol esters is represented by Polysorbates and Labrasol alone and in blends, while the members of the second group: Capryol 90, Capryol PGMC, Lauroglycol 90 and Lauroglycol FCC were used as propylene glycol esters. They are increasingly used in SMEDDS as recent tensides or co-tensides to increase the solubility of hydrophobic drug. Critical micelle concentration was measured by determination of surface tension. CMC refers to the ability of solubilization of surfactants. Cytotoxicity tests were performed on Caco-2 cell monolayers by MTT and LDH methods. Caco-2 cell monolayers are convenient and reliable in vitro models of the gastrointestinal tract. Paracellular permeability was examined with Lucifer yellow assays. The integrity of cell monolayers was observed by TransEpithelial Electrical Resistance (TEER) measurements. Tight junction alterations effected by the surfactants were also characterized as evidence for paracellular pathway. Changes in sub cellular localization of the tight junction proteins: ZO-1, Claudin-1 and β -catenin, were examined by confocal laser scanning microscopy. The results of cytotoxicity assays were in agreement and showed significant differences among the cytotoxic properties of surfactants in a concentration-dependent manner. Polysorbates 20, 60, 80 are the most toxic compounds. In the case of Labrasol, the degree of esterification and lack of sorbit component decreased cytotoxicity. If the hydrophilic head was changed from polyethylene glycol to propylene glycol, the main determined factor of cytotoxicity was the monoester content and the length of carbon chain. In our CMC experiments, we found that only Labrasol showed expressed cytotoxicity above the CMC. It refers to good ability of micelle solubilization of Labrasol. In our paracellular transport experiments each of polyethylene glycol surfactants (Polysorbates and Labrasol) altered TEER values but propylene glycol esters did not modify the monolayer integrity. Polyethylene glycol esters alone and in blends (0.05% Labrasol – 0.001% Polysorbates 20, 60, 80) were able to increase Lucifer yellow permeability significantly below the IC50 concentration. On the other hand Labrasol and Polysorbates 20 have expressed effect on tight junctions of Caco-2 monolayer. It could be concluded that polyethylene glycol ester-type tensides were able to enhance the paracellular permeability by the redistribution of junctional proteins. Our results might ensure useful data for selection of suitable tensides, co-tensides and tenside mixtures for SMEDDS formulations.

Összefoglalás

A gyógyszeres terápia során a szakemberek és a betegek is a perorális úton történő hatóanyag bejuttatást részesítik előnyben. A szájon át történő gyógyszerelés egyszerű, fájdalommentes és jó beteg compliance-szel jellemezhető. A gasztrointesztinális traktusból történő abszorpcióra a hatóanyagok jelentős része azonban rossz oldékonysága és/vagy rossz membrán permeabilitási sajátága révén képtelen. A gyógyszer technológiai fejlesztések során kiemelkedő fontosságú a kívánt mennyiségű gyógyszeranyag megfelelő helyre történő eljuttatásának biztosítása. A biológiai hasznosulás növelésére a felületaktív anyagokat általánosan és számos esetben nagy koncentrációkban alkalmazzák [1]. Mivel a tenzid káros hatásairól csak kevés információ áll rendelkezésre, ezért az élő szervezetre gyakorolt hatásvizsgálatok a tudományos érdeklődés egyik központi témájává válnak. Munkánk során két nem ionos amfifil tenzid csoport Caco-2, humán adenocarcinoma sejtonalra gyakorolt hatását vizsgáltuk, figyelembe véve a vizsgálati minták kémiai szerkezetét és fiziko-kémiai tulajdonságait. Kísérleteinkben az ön(mikro)emulgeáló rendszerek képzésére alkalmas tenzidok közül polietilén glikol származékokat, (Labrasol, Polysorbatum 20, 60, 80) valamint polipropilén glikol származékokat (Capryol 90, Capryol PGMC, Lauroglycol 90, Lauroglycol FCC) vizsgáltunk. A tenzidok fiziko-kémiai tulajdonságai közül a szolubilizáló tulajdonságot meghatározó kritikus micellaképzési koncentrációt határoztuk meg. A Caco-2 bélhámsejtek életképességére gyakorolt hatást MTT és LDH citotoxicitási tesztekkel mértük. A tenzidcsoport vizsgálata során koncentrációfüggő sejt-életképességet befolyásoló tulajdonságokat állapítottunk meg. A felületaktív anyagok sejtkárosító hatása összefüggésben lehet kémiai szerkezetükkel és micellaképzési tulajdonságukkal egyaránt. Ezen összefüggések felismerése hozzájárulhat olyan gyógyszer technológiai gyakorlat megalapozásához, amely a készítményekben legkisebb sejtkárosító hatással bíró segédanyagokat részesíti előnyben. Ezáltal az alkalmazás biztonsága tovább javul, amellett, hogy egyszerűbb és könnyebb gyógyszerelési lehetőséget is nyújthat mind a beteg, mind a szakemberek számára.

Kulcsszavak: Labrasol, CMC, Caco-2, cytotoxicitás.

¹ Első közlés: Ujhelyi Z., Fenyvesi F., Váradi J., Fehér P., Kiss T., Veszelka Sz., Deli M., Vecsernyés M., Bácskay I.: Evaluation of cytotoxicity of surfactants used in self-micro emulsifying drug delivery systems and their effects on paracellular transport in Caco-2 cell monolayer. Eur. J. Pharm. 47, 564-573 (2012).

Bevezetés

A tenzidek az egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszer technológiai segédanyagok. Növelni képesek a Biofarmáciai Osztályozási Rend (BCS) alapján a II., III., illetve IV. osztályba sorolt, rosszul oldódó és/vagy rosszul permeáló hatóanyagok biohasznosulását. A rosszul oldódó hatóanya-

gok oldékonyságának növelése mellett a tenzidek kölcsönhatásba léphetnek a biológiai membránokkal, ami a felszívódás fokozódásához is vezethet [2]. Ugyanakkor ez a tulajdonságuk felelős sejtkárosító és irritáló tulajdonságukért is [3, 4]. Kísérleteinkben különböző citotoxicitási tesztek segítségével vizsgáltuk két amfil tenzidcsoport bélhámsejtekre gyakorolt hatását. Emellett a ten-

I. táblázat

A vizsgált felületaktív anyagok kémiai elnevezése, valamint észter és zsírsav komponensei. A vizsgált tenzid-keverékek összetételei.

Gyári név	Kémiai elnevezés	Észter és zsírsav komponensek	HLB
Polysorbátum 20	Polioxietilén (20) szorbitán monolaurát	Etoxilezett szorbitnak és anhidridjeinek részleges zsírsav-, főként laurinsav (C12)- észtereiből álló keverése. A szorbit és a szorbitanhidrid mólonként ~ 20 mól etilén oxidot tartalmaz.	16,7
Polysorbátum 60	Polioxietilén (60) szorbitán monosztearát	Etoxilezett szorbitnak és anhidridjeinek részleges zsírsav-, főként sztearinsav (C18)- észtereiből álló keverése. A szorbit és a szorbitanhidrid mólonként ~ 20 mól etilén oxidot tartalmaz.	14,9
Polysorbátum 80	Polioxietilén (80) szorbitán monooleát	Etoxilezett szorbitnak és anhidridjeinek részleges zsírsav-, főként olajsav észtereiből álló keverése. A szorbit és a szorbitanhidrid mólonként ~ 20 mól etilén oxidot tartalmaz.	14,7
Capryol 90	Propilénglikol monocaprilát	Monoészter tartalom 90% (capriol sav (C8)).	6
Capryol PGMC	Propilénglikol monocaprilát	Monoészter tartalom 60% (capriol sav (C8)).	5
Lauroglycol 90	Propilénglikol monolaurát	Monoészter tartalom 90% Diészter tartalom 10% Lauril sav (C12) 90% Capriolsav (C8) < 0,5% Capril sav (C10) < 2% Myristil sav (C14) < 3% Palmitil sav (C16) < 1%	5
Lauroglycol FCC	Propilénglikol monolaurát	Monoészter tartalom 45-70% Diészter tartalom 30-55% Lauril sav (C12) 95% Capriol sav (C8) < 0,5 % Capril sav (C10) < 2% Myristil sav (C14) < 3% Palmitil sav (C16) < 1%	4
Labrasol	Mono-, di-és trigliceridekés polietilén-glikol mono-, di-zsírsavésztereinek definiált keveréke	Észter tartalom 90% Lauril sav (C12) < 3% Capriolsav(C8) 50-80% Capriolsav (C10) 20-50% Capriolsav (C6) < 2% Myristil sav (C14) < 1%	14
Tenzid keverék 1		0,05% Labrasol 0,001% Polysorbátum 20 99,949% HBSS	
Tenzid keverék 2		0,05% Labrasol 0,001% Polysorbátum 60 99,949% HBSS	
Tenzid keverék 3		0,05% Labrasol 0,001% Polysorbátum 80 99,949% HBSS	

zidek kritikus micella képzési koncentrációját felületi feszültségük meghatározásával mértük. Összefüggéseket kerestünk a tenzidek szolubilizáló képességét nagymértékben befolyásoló CMC értékek, a kémiai szerkezet, valamint a sejtek életképességére gyakorolt hatás között [5]. Ezen adatok ismeretében kiválasztottunk olyan tenzideket, melyeket a továbbiakban monokomponensként és keverékekben is tovább vizsgáltunk. Ezen kísérleteinkben vizsgáltuk a tenzidek (monokomponensek és keverékek) nem toxikus koncentrációinak paracelluláris átjutásra gyakorolt hatását, valamint azt, hogy a transzportfolyamatok háttérben milyen sejtműködés-, vagy struktúraváltozások állhatnak [6].

Kísérleti rész

Felületaktív anyagok

Kísérletsorozatunk során vizsgált felületaktív anyagok a VIII. Magyar és a VII. Európai Gyógyszerkönyvben is hivatalosak. A Polysorbátum 20, 60 és 80 a Sigma-Aldrich (Magyarország) termékei. A Capryol 90[®], Capryol PGMC[®], Labrasol[®], Lauroglycol 90[®], Lauroglycol FCC[®] (I. táblázat) a Gattefossé (Franciaország) vállalat felajánlásai.

Felületi feszültség mérése CMC meghatározása

A kritikus micellaképzési koncentráció (CMC) meghatározásához számítógép vezérelt két diszpenzeres Sigma 700 típusú tenziométert használtunk. A kísérletet megelőzően a berendezést úgy kalibráltuk, hogy a tiszta víz felületi feszültsége laboratóriumi körülmények között (22 °C, ~50% relatív páratartalom) 72 dynes/cm² legyen. A mérés során a felületaktív anyagok 0,1-1 v/v%-os törzsoldatát készítettük el. Ezen törzsoldatok pontos, vízzel történő hígítását és az így kapott koncentrációkhoz tartozó felületi feszültség megállapítását a berendezés automatizáltan végezte. A kísérlethez *Du Nouy* pull out ring illetve az ismételt meghatározáshoz *Wilhelmy* pull out plate módszert használtuk [7, 8]. A micellaképződéshez szükséges kritikus koncentrációt a berendezés által mért felületi feszültségek ábrázolásával állapítottuk meg.

Sejtenyésztés

A felületaktív anyagok élő sejtekre gyakorolt hatását a monolayer kialakítására képes Caco-2 (hu-

man Causcasian Colon adenocarcinoma) sejteken vizsgáltuk. A kísérletekhez használt Caco-2 sejt vonalat az ECACC (European Collection of Cell Cultures, Egyesült Királyság) sejtbankon keresztül szereztük be. A sejteket letapadó sejt kultúrához alkalmas sejttenyésztő edényben (Nunc; Dánia), 10 (v/v) % inaktivált főtájis szarvasmarha szérumot (FBS, Sigma-Aldrich; Magyarország), 1 (v/v) % nem esszenciális aminosavat (Sigma-Aldrich; Magyarország) és 100 mg/ml gentamicint tartalmazó DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium, Sigma-Aldrich; Magyarország) tenyésztő médium folyadékban növesztettük CO₂ termosztátban (5% CO₂ atmoszférában) 37 °C-on 95% páratartalom mellett. A sejteken a tápoldat cserét minden 3. napon végeztük. A sejtek passzálásához 0,05 m/v % tripszin 0,02m/v % EDTA-oldatot [0,5 % g/l tripszin (Sigma-Aldrich; Magyarország); 0,2 g/l EDTA (Sigma-Aldrich; Magyarország)] használtunk. A vizsgálathoz 22-45 passzázsszám közötti sejteket használtunk [9].

Sejt-életképességi vizsgálatok

MTT teszt

Az MTT teszt során az életképes sejtek mitokondriumai a sárga színű 3-(4,5-dimetil-thiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolium-bromidot (MTT) lila színű vízben oldhatatlan formazán kristályokká képesek átalakítani [10]. A vizsgálathoz a Caco-2 sejteket 7 napig az előző pontban ismertetett módszerrel, 96 lyukú tenyésztő plate-ben (10⁴ sejt/lyuk) növesztettük. A növesztés során a 3. napon a médiumot lecseréltük. A konfluens sejtréteg kialakulását követően különböző koncentrációjú, PBS-ben készült tenzid oldatot pipettáztunk a sejtekre. 30 perces inkubálás után, PBS-el készült 0,5 mg/ml koncentrációjú MTT oldatra cseréltük a vizsgálati mintákat. Majd 37 °C-on 3 órán keresztül inkubáltuk. A felülülő eltávolítása után a keletkezett formazán kristályokat 150 µl sósavas 2-propanollal (2-propanol : sósav = 25:1) oldottuk fel. Az oldatok abszorbanciáját FLUOstar Optima Microplate Reader (BMG LABTECH, Németország) segítségével 570 nm-en mértük. Korrigálásként kivontuk az 570 nm-en mért abszorbancia értékekből a sejtörmelék szuszpenzió, mint háttér 690 nm-en mért abszorbancia értékeit. A kísérlet során át nem alakult (feltételezhetően a sejtörmelékhez tapadó) festék nem befolyásolta a meghatározást, tekintettel arra, hogy a redukálatlan MTT-nek nincs elnyelése 570 nm-en. Az így kapott eredményeket, a kezeletlen kontroll minták abszor-

bancia értékeihez viszonyítva százalékban fejeztük ki és a tenzid koncentráció függvényében ábrázoltuk [11]. A grafikonok segítségével meghatároztuk az egyes felületaktív anyagokra jellemző IC_{50} (az a tenzid koncentráció, amelynél az életképes sejtek aránya 50%) értékeket.

LDH teszt

A felületaktív anyagok membrán szolubilizáló képessége révén a Caco-2 sejtek membrán integritása sérülhet. A károsodott sejtekből felszabaduló laktát-dehidrogenáz enzim extracelluláris aktivitásának mérésével felderíthető a membrán szolubilizációs képesség mértéke. A kísérletek során az MTT teszt bemutatásakor ismertetett módon a sejteket 96 lyukú plate-ben növesztettük. A konfluens sejtréteg kialakulását követően különböző koncentrációjú, PBS-ben készült tenzid oldatot pipettáztunk a sejtekre. A sejtet vagy sejttörleméket nem tartalmazó felülúszókat 30 perc inkubáció után, detektálási célból egy másik 96 lyukú plate-be pipettáztunk. A mintákhoz az LDH-kit (Roche Diagnostics; Németország) részeként megvásárolt katalizátort és festéket 1:45 arányban a vizsgált felülúszóval megegyező mennyiségben hozzáadtuk. A minták abszorbanciáját, 30 perces sötét inkubálás után, FLUOstar Optima Microplate reader (BMG LABTECH, Németország) segítségével 492 nm-en mértük. Az így kapott eredményeket a kezeletlen kontroll minták, valamint a 100%-ban sejtpusztító hatású Triton-X 100 abszorbancia értékeihez viszonyítottuk és százalékban fejeztük ki. A sejtek életképességét a tenzid koncentráció függvényében ábrázoltuk. Az ábrák segítségével meghatároztuk az egyes felületaktív anyagokra jellemző IC_{50} értéket [12].

Caco-2 transzport modellen végzett vizsgálatok bemutatása

A felületaktív anyagok paracelluláris transzportra gyakorolt hatását, az ismert kinetikával permeáló Lucifer yellow festékanyag (Sigma-Aldrich; Magyarország) átjutását monitorozva vizsgáltuk [13]. A kísérletet megelőzően a Caco-2 sejteket Transwell® (0,4 μ m pórusméret, 2×10^5 sejt/inzert) (CorningCostar, USA) polikarbonát inzerten növesztettük. A sejtek tenyésztése a korábban ismertetett körülmények között történt. Az inzerteken a médiumot 2 naponta cseréltük. A transzport kísérletekhez használt stabil Caco-2 monolayer a kiültetést követő 20-30 nap után alakult ki. A sejtek konfluenciáját transzepiteliális elektromos ellen-

állás (TEER) méréssel követtük nyomon (Millicell-ERS volthometer, Millipore, USA). A mért TEER értékeket az üres inzert ellenállásával és az effektív felülethányaddal korrigáltuk. A transzport kísérletekben a 800 Ohm \times cm² feletti TEER értékekkel jellemezhető monolayereket használtunk. Minden minta transzportra gyakorolt hatását, három párhuzamos inzerten vizsgáltuk. Az inzerteket HBSS-ben (Hank's Balanced Salt Solution; Sigma Magyarország) mostuk (37 °C, 30 perc). A bazális kamrát akceptor oldatként tiszta HBSS-el töltöttük fel. Az apikális kamrába 40 μ g/ml koncentrációjú Lucifer yellow HBSS-el készült oldatát, mint donor oldatot pipettáztunk. A meghatározás során mintát a bazális kamrából a 10., 30., 60., és 120. percben vettünk. A minták fluoreszcenciáját FLUOstar Optima microplate reader (BMG LABTECH, Németország) segítségével 450 nm-en mértük [14].

Immunohisztokémia

A vizsgálatokhoz a Caco-2 sejteket üveg lemezen növesztettük az előző pontokban ismertetett módon. A konfluens sejtréteg kialakulása után a mintákat 60 percen át kezeltük a kísérleti anyagok HBSS-el készült oldatával. Kontrollként a sejteket tiszta HBSS-el inkubáltuk. A minták eltávolítása után a lemezeket PBS-el (pH 7,3) mostuk, majd fixálásként 10 percig metanol aceton 1:1 arányú keverékével kezeltük. Ezután a sejteket anti-ZO-1 (Invitrogen, USA), anti-claudin-1 (Invitrogen, USA), anti- β -catenin (Sigma-Aldrich, Magyarország) primer antitestek 1:200 arányú oldatával inkubáltuk 8 órán át, a nem specifikus antitestkötő helyeket blokkoló 3%-os szarvasmarha szérum albumin oldattal együtt. Ezt követően a Caco-2 sejteket 60 percen keresztül kezeltük Cy3-al jelölt másodlagos anti-nyúl IgG (Sigma-Aldrich, Magyarország) 1:400 arányban PBS-ben oldott antitesttel a ZO-1 és a β -catenin, valamint Alexa 488 anti-nyúl IgG 1:400 arányú oldatával a Claudin-1 junctionális fehérjék jelöléséhez. A Caco-2 sejtek sejt-magját a kísérlet során bis-benzimid (Sigma-Aldrich, Magyarország) (10 μ mol) festékkel festettük meg. Az inkubálások között a lemezeket három alkalommal mostuk PBS-el. A lemezeket Gel Mount (Biomed, USA) segítségével tárgylemezre rögzítettük, majd a jelöléseket Nikon Eclipse TE 2000 fluoreszcens mikroszkóppal (Nikon, Japán) vizsgáltuk. A megjelölt junctionális fehérjéről a felvételt, Spot RT digitál kamera (Diagnostic Instruments, USA) segítségével készítettük.

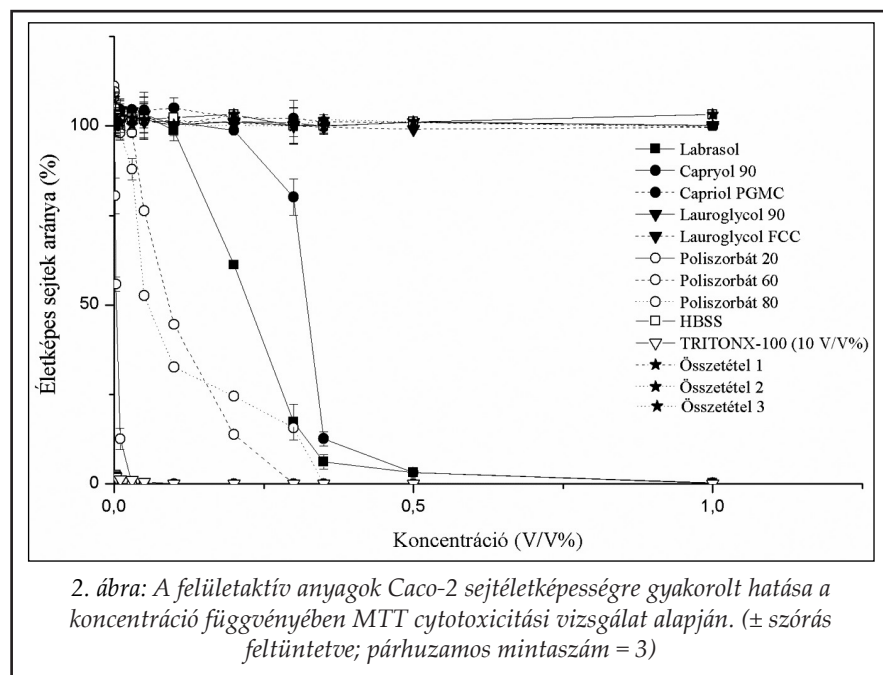
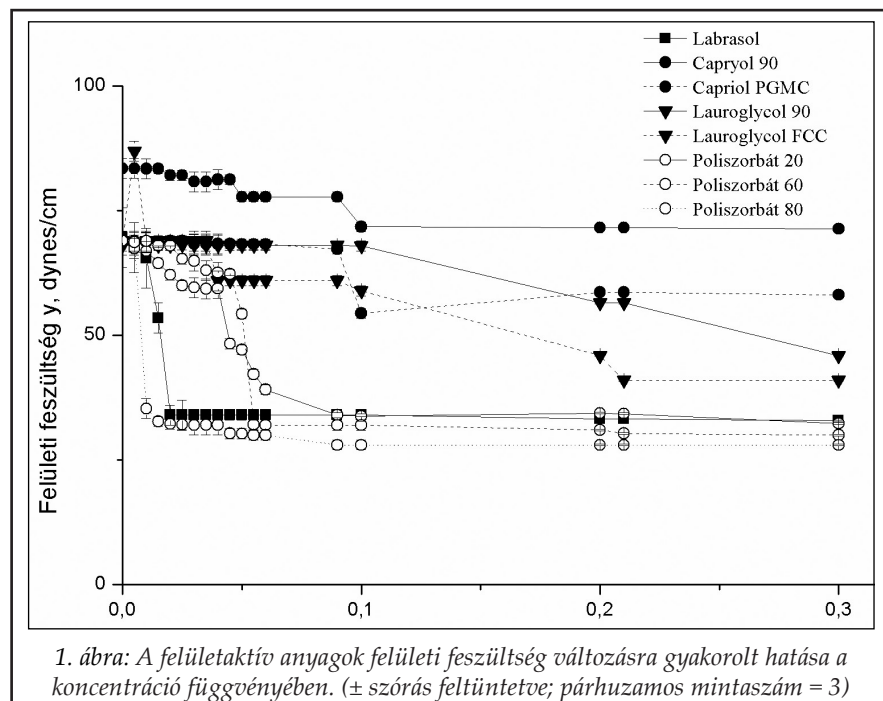
Statisztikai analízis

Az MTT, LDH, TEER mérések során kapott eredményeinket statisztikailag a SigmaStat (version 3.1; SPSS, Inc.) segítségével elemeztük. Az eredményeink között az ez alapján számított átlagokat tüntettük fel (\pm SD). A csoportok összehasonlítását ONE WAY ANOVA módszerrel végeztük, amelyet Tukey's teszt követett. A kísérleti eredményeinket legalább 3 párhuzamos mérés szolgáltatta, a különbségeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A felületi feszültség méréssel meghatározott CMC (micellaképzéshez szükséges minimális koncentráció) vizsgálatnál mind a Du Nouy pull out ring illetve az ismételt meghatározáshoz használt Wilhelmy pull out plate módszerek igazolták valamennyi vizsgált anyag koncentrációfüggő felületi feszültség csökkentő tulajdonságát. A felületi feszültségeket a koncentráció függvényében ábrázolva megállapíthattuk, hogy a CMC értékek a következő sorrendiséget mutatták: Capryol 90 > Capryol PGMC > Lauroglycol 90 > Lauroglycol FCC > Polysorbate 20 > Polysorbate 60 > Polysorbate 80 > Labrasol (1. ábra). A citotoxicitási vizsgálatok során a növekvő koncentrációban vizsgált tenzidek szignifikáns változást okoztak az életképes/ elpusztult sejtek arányában. A vizsgálatok során a polioxietilén glikol alapszerkezetű tenzidek magasabb toxicitást mutattak, mint a propilén glikol származékok. A legmagasabb sejtkárosító hatást a poliszorbát vegyületek esetében mértük mind a két citotoxicitási vizsgálat során. A propilén glikol észter csoport tagjai közül a Capryol 90 bizonyult a legtoxikusabbnak. MTT citotoxicitási teszttel vizsgálva a Capryol PGMC, Lauroglycol 90 és Lauroglycol FCC esetében gyakorlatilag nem volt kimutatható sejtkárosító hatás a Caco-2 sejteken (2. ábra). A laktát dehidrogenáz (LDH) enzim extracelluláris szintjének mérésekor az egyes tenzidek bélműsejtekre gyakorolt hatása korrelált az MTT teszt eredményeivel (3. ábra). Az LDH teszt kiértékelésekor azonban minden tenzidnél egyértelműen megállapítható volt a koncentrációfüggő sejtkárosító hatás. A sejtek citoplazma membránjának károsodása ugyanis sok esetben hamarabb jelzi a sejt károsodását, mint a mitokondriális aktivitás csökkenése. Ezzel magyarázható az, hogy a sejtéletképesség változást a koncentráció függvényében ábrázolva az LDH teszt esetében jobban meg-

határozható az egyes koncentráció értékeknél jelentkező sejtéletképesség változás. A sejt életképességi vizsgálatok alapján a tenzideket az MTT és LDH vizsgálat alapján számított IC_{50} értékekkel jellemeztük. A további kísérleteinkhez a tenzidek nem toxikus koncentrációit illetve azok nem toxikus koncentráció tartalmú keverékeit használtuk. A tenzidek konfluens Caco-2 sejtréteg épségére gyakorolt hatását a membrán két oldala közötti elektromos ellenállás mérésével vizsgáltuk. A TEER mérésekor azt tapasztaltuk, hogy szignifikánsan csak a polietilén glikol észterek (Poliszorbát 20, 60, 80) és a Labrasol csökkentették a TEER értékeit. A 0,001% Poliszorbát (20, 60,80) és 0,05% Labrasol tartalmú keverék is szignifikánsan csökkentették a TEER értékét a kezeletlen monolayeren mért ellenálláshoz képest. Ezen adatok ismeretében megvizsgáltuk a Labrasol és a Poliszorbát vegyületek, Lucifer yellow fluoreszcens festékanyag paracelluláris transzportjára gyakorolt hatását. A Lucifer yellow átjutási modell a nemzetközi irodalomban elfogadott indikátora a Caco-2 membránon történő paracelluláris transzportnak [13]. Segítségével információt kaphatunk a bélműsejtek közötti junkcionális fehérjék jelenlétéről illetve elrendezésük megváltozásáról. A transzport kísérletek során a propilén glikol észter származékok nem változtatták meg a Lucifer yellow átjutási kinetikáját, azonban a Poliszorbát vegyületek és a Labrasol is szignifikánsan növelték a fluoreszcens festék transzportját (4. ábra). A TEER értékek 24 órán át tartó után követésével bizonyítottuk, hogy a modellvegyület átjutásának ilyen mértékű fokozódásának hátterében, nem azok membránkárosító hatása áll. A TEER monitorozása során megfigyeltük, hogy a kezelés közben és után mért alacsony rezisztencia értékek a vizsgálati minta kimosását követően emelkedni kezdtek és a kezelést követő 24. óra múlva a kiindulási értékre visszaálltak (5. ábra). Az immunohisztokémiai vizsgálatokban három junkcionális fehérje, a ZO-1, Claudin-1 valamint a β -catenin elhelyezkedését vizsgáltuk. Az elkészített immunfluoreszcens felvételen a Labrasol hatása szembeutó a ZO-1, Claudin-1 és kis mértékben megfigyelhető a β -catenin esetében is. A Poliszorbát vegyületek esetében meggyőzően csak a Claudin-1 junkcionális fehérje átrendeződése igazolható. Minden felvételen a sejtek kontúrjai élesek, így egyértelműen kizárható a Caco-2 monolayer sérülése. A tenzidek keverékét vizsgálva a Poliszorbát vegyületekre jellemző immunohisztokémiai képet kaptunk (6. ábra).

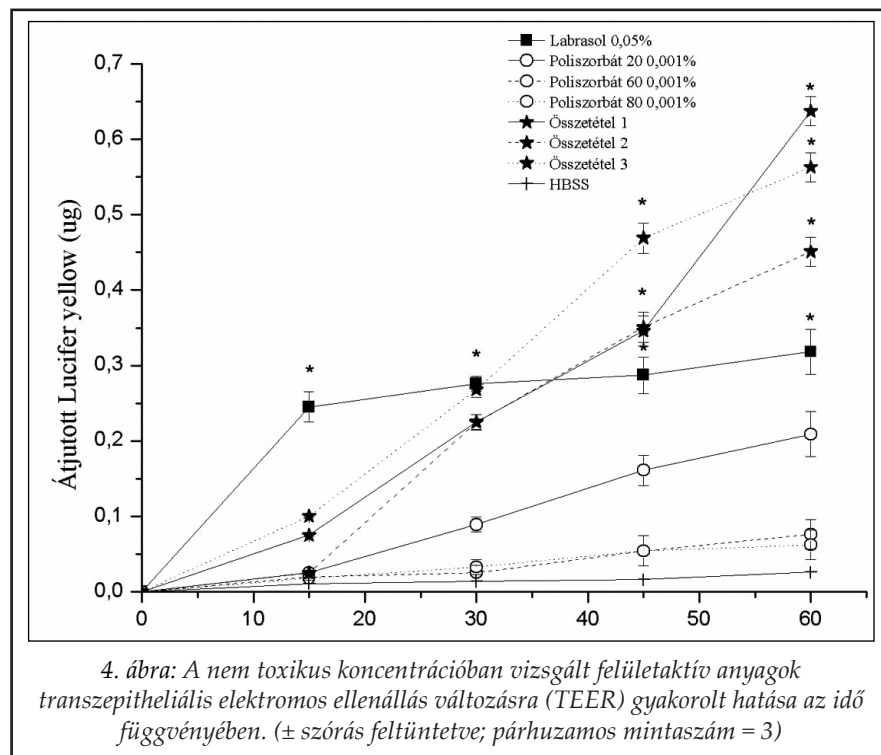
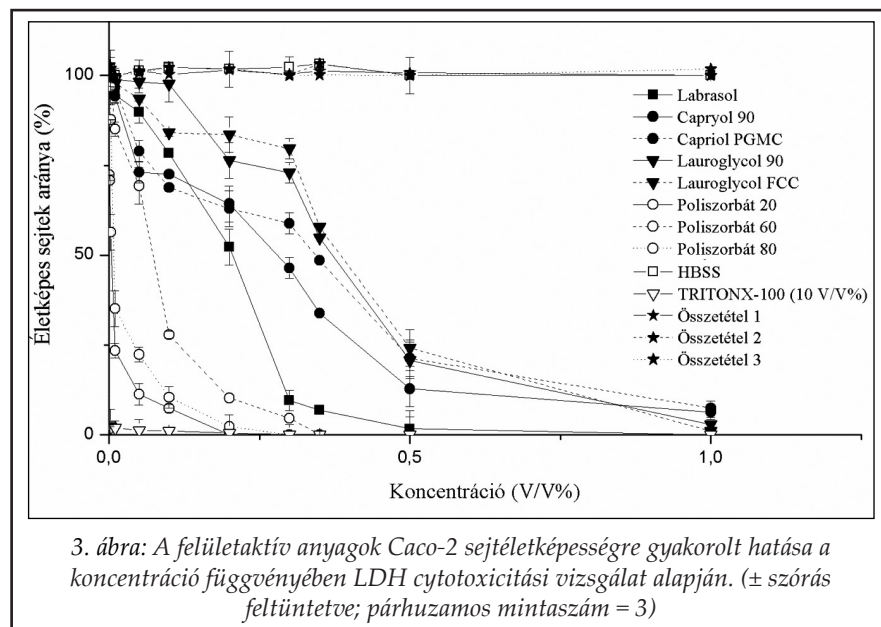


Következtetések

Kísérletsorozatunkban két különböző kémiai szerkezetű és HLB értékkel jellemezhető tenzid csoportot vizsgáltunk. Ezen felületaktív anyagok annak ellenére, hogy hasonló amfifil tulajdonsággal rendelkeznek, hidrofil alkotójukban és a zsírsav komponenseik szénatom számában is különböznek (I. táblázat). A Labrasol esetében pedig a molekula észterezettség foka is eltérő. A sejtkárosító hatás megállapítására a mitokondriális aktivi-

tásváltozást illetve az extracelluláris LDH aktivitásváltozást mértük [15, 16]. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a felületaktív anyagok koncentrációfüggően befolyásolni képesek az élő sejtek arányát Caco-2 sejt vonalon végzett in vitro kísérletekben [17]. A vegyületek kémiai szerkezetét figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a nem-ionos hidrofil rész nagysága növeli a citotoxicitást. Abban az esetben, ha a hidrofil rész azonos, akkor a szénlánc növelésével a CMC és a citotoxicitás is csökken. A poliszorbátok esetén a szorbit komponens jelenléte csökkenti az IC_{50} értékét, tehát növeli a toxikus tulajdonságot. A Labrasol esetén, tekintettel arra, hogy mono-, di-, és triglicerid komponenseket egyaránt tartalmaz és poli-etilén-glikol származék, emelkedik az IC_{50} értéke, tehát a citotoxicitás csökken. Abban az esetben viszont, ha a hidrofil rész változik poli-etilén-glikolról propilén-glikolra (HLB érték csökken), a molekula „lipofilabb”, akkor a tenzid-molekulán belül a monoészter aránya határozza meg a citotoxicitást. A szénlánc növekedésével a CMC és a citotoxicitás is csökken. Fontos megállapítani, hogy a tenzid keverékek nem bizonyultak toxikusabbnak, mint azonos koncentrációjú alkotóik önma-

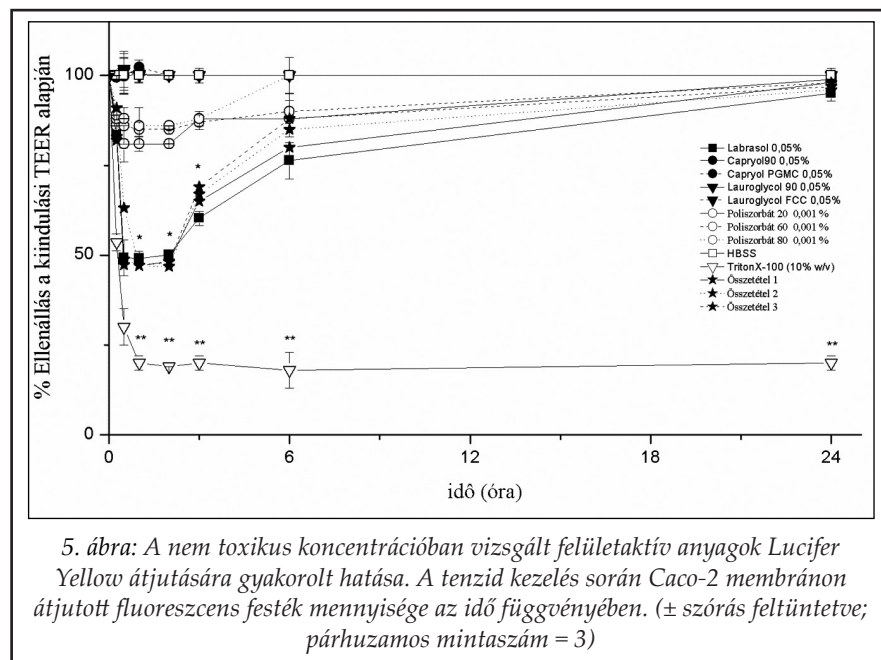
gukban. A Buyukozturk és munkatársai által korábban végzett vizsgálatokkal ellentétben kísérleteinkben nem találtuk additívna a toxikus tulajdonságot [18]. A hidrofil karakterű (HLB: 14-16,7), rendkívül jó szolubilizáló képességű Poliszorbát vegyületek és a Labrasol sokkal alacsonyabb kritikus micellaképzési koncentrációval (CMC) jellemezhetőek, mint a lipofil karakterű (HLB: 4-6) propilén-glikol észterek, azaz a Capryol 90, Capryol PGMC, Lauroglycol 90 és a Lauroglycol FCC. A Poliszorbátok-CMC értékük alatt monomerként



A Labrasol bélhámsejtre gyakorolt hatása CMC értéke alatt nem volt kimutatható. Az alacsony koncentrációban képződő micellái miatt (mivel a Labrasolnak a legalacsonyabb a CMC-je), a Labrasol szolubilizáló képessége jobb, magas IC_{50} értékük miatt pedig alkalmazásuk is biztonságosabb, mint a Poliszorbát vegyületek. Kísérletsorozatunkban két kompartmentes modellben vizsgáltuk a tenzidek transz-epitheliális elektromos ellenállásra (TEER-re) gyakorolt hatását [22]. A TEER meghatározását korábbi kísérletekben használták a tenzidek membrán-funkció változásra gyakorolt hatásának vizsgálatára [23, 24, 25]. Eredményeink alapján a propilén-glikol észterek kivételével, nem toxikus koncentrációban vizsgált tenzidek és azok keverékei csökkentették a két kompartment közötti ellenállást, ami a membrán-struktúra megváltozását igazolja [13]. Ezen vizsgálati minták a Lucifer yellow Caco-2 monolayeren való átjutásának kinetikáját is megváltoztatták. Transzport kísérleteink eredményei alapján a nem toxikus koncentrációjú Labrasol és a nem toxikus koncentrációban alkalmazott Poliszorbát vegyületek fokozták a fluoreszcens festék átjutási sebességét. A 0,001% -ban használt Poliszorbátot (20, 60, 80) és 0,05%-

lépnek kapcsolatba a bélhámsejtek membránjával, megváltoztatva annak fiziológiás tulajdonságait [19]. A koncentráció növelésével a CMC eléréséig nő a jelen lévő tenzid monomerek reakció készsége, ami a sejtek permeabilitás változásához és károsodásához is vezethet [20, 21]. A kritikus micellaképzési koncentráció feletti tenzid tartalmú minta micellák és monomerek keverékének tekinthető [19]. Ez a rendszer a membrán foszfolipid kettősrétege mellett más membránalkotó, így például membránfehérjék szolubilizálására is képes [6, 19].

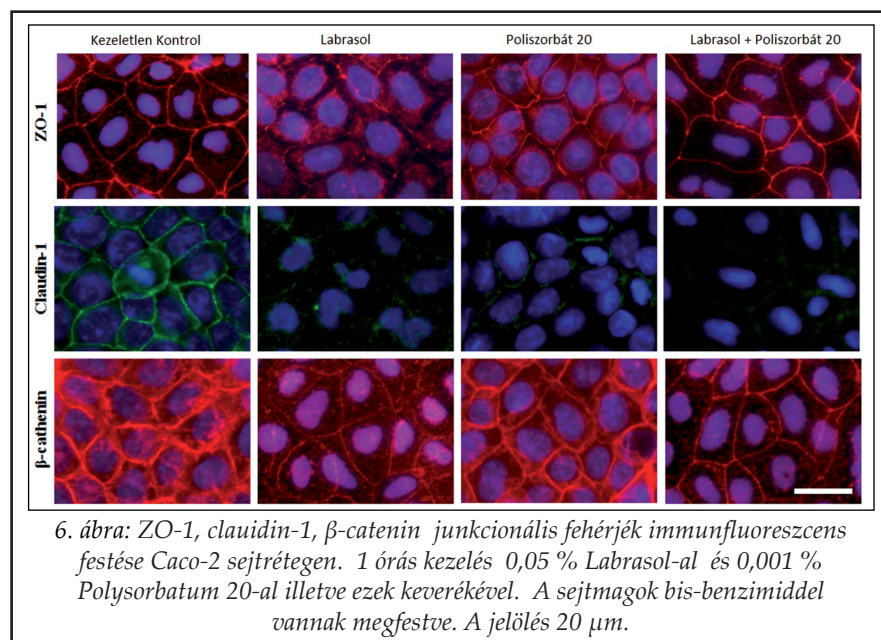
ban Labrasolt tartalmazó keverékek paracelluláris transzport fokozó hatása nagyobb mértékű volt, mint az önállóan vizsgált komponenseké. A transzport fokozódás háttérben álló membrán-funkció változás felderítése érdekében, immunohisztokémiai festéssel jelöltük a Caco-2 monolayer sejt-kapcsoló struktúrái közül a ZO-1, Claudin-1 és a β -catenin junkcionális fehérjéket [26]. Az immunohisztokémiai felvételek igazolták, hogy a vizsgált tenzid minták a junkcionális fehérjék átrendeződését, Caco-2 sejtek általi újrafelvételét



nem toxikus koncentrációban is képesek reverzibilisen megváltoztatni a membrán barrier funkcióját. Ezen vegyületeket kombinációkban alkalmazva sejtpusztító hatás nélkül képesek még jelentősebb membrán integritásváltozást okozni. Kísérleteink gyakorlati hasznát abban látjuk, hogy eredményeink hozzájárulhatnak jobban tolerálható és magasabb biológiai hatás kifejtésére képes önmulgeáló rendszerek kifejlesztéséhez a megfelelő citotoxikus tulajdonságú tenzidek kiválasztása alapján.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki *Deli Mária* tudományos főmunkatársnak és *Veszélka Szilviának* a Szegedi Biológiai Központ, Biofizika Intézet Molekuláris Neurobiológiai Csoport munkatársainak, valamint *Fenyvesi Ferencnek*, *Fehér Pálmának* és *Váradi Juditnak* a DEOEC GYTK Gyógyszertechnológiai Tanszék oktatóinak értékes tanácsaikért, a kísérletekben való közreműködésért és a Eur. J. Pharm. cikkben lévő társszerzőségért.



okozták anélkül, hogy a sejtek pusztulását okozták volna. A kísérletet követően a Caco-2 monolayeren végzett TEER mérés során azt tapasztaltuk, hogy a minták eltávolítása után a membrán két oldala közötti ellenállás fokozatosan a kiindulási értékre visszaállt. Ezen eredmények azbizonyítják, hogy a transzportfokozódás nem a monolayer épségének a megbomlásának tulajdonítható, ezért a hatás reverzibilis. Mindezek ismeretében elmondható, hogy összefüggés van a vizsgált tenzidek fizikai és kémiai tulajdonságai, valamint azok bélhámsejtek életképességére gyakorolt hatása között. Ezen felül a polietilén-glikol észterek

416–422 (2011).

- Menard, N., Tsapis, N., Poirier, C., Arnauld, T., Moine, L., Lefoulon, F., Péan, J.M., Fattal, E.: Drug solubilization and in vitro toxicity evaluation of lipoamino acid surfactants. *Int. J. Pharm.* (Nov. 30. Epub ahead of print). (2011)
- Sagitani, H., Friberg, S.E.: *J. Disper. Sci. Technol.* 1(2), 151–164 (1980).
- Ekelund, K., Östh, K., Pahlstorp, C., Björk, E., Unvenlund, S., Johansson, F.: *J. Pharm. Sci.* 94(4), 730–744 (2005).
- Lin, H., Gebhardt, M., Bian, S., Kwon, K.A., Shim, C.K., Chung, S.J., Kim, D.D.: *Int. J. Pharm.* 330, 12–31 (2007).
- Lide, D.R.: *Handbook of chemistry and physics: A ready-reference book of chemical and physical data* 71st edition. CRC Press, BocaRaton, FL, USA. (1990)

IRODALOM

- Pouton, C.W.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 11(Suppl. 2), 93–98 (2000).
- Fischer, S.M., Brandl, M., Fricker, G.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 79,

8. Sharma, K.S., Rodgers, C., Palepu, R.M., Rakshit, A.K.: *J. Colloid. Interf. Sci.* 268(2), 482–488 (2003).
9. Bigansoli, E., Cavenaghi, L.A., Rossi, R., Brunati, M.C., Nalli, M.L.: *Farmaco* 54, 594–599 (1999).
10. Palamakula, A., Khan, M.A.: *Int J Pharm.* 273(1-2), 63–73 (2004).
11. Gursoy, N., Garrigue, J.S., Razafindratsita, A., Lambert, G., Benita, S.: *J. Pharm. Sci.* 92, 2411–2418 (2003).
12. Fotakis, G., Timbrell, J.A.: *Toxicol. Lett.* 160, 171–177 (2006).
13. Konsoula, R., Barile, F.A.: *Toxicol. in Vitro.* 19, 675–684 (2005).
14. Fenyvesi, E., Kiss, T., Fenyvesi, E., Szente, L., Veszeka, S., Deli, M.A., Váradi, J., Fehér, P., Ujhelyi, Z., Tosaki, A., Vecsernyes, M., Bácskay, I.: *J. Pharm. Sci.* 100, 4734–4744 (2011).
15. Sha, X., Yan, G., Wu, Y., Li, J., Fang, X.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 24, 477–486 (2005).
16. Mosmann, T.: *J. Immunol. Method.* 65(1–2), 55–63, 572 (1983).
17. Korzeniewski, C., Callewaert, D.M.: *J. Immunol. Method.* 64(3), 313–320 (1983).
18. Buyukozturk, F., Bennayan, J.C., Carrier, R.L.: *J. Control Release* 142(1), 22–30 (2010).
19. Dimitrijevic, D., Shaw, A.J., Florence, A.T.: *J. Pharm. Pharmacol.* 52, 157–162 (2000).
20. Ayala-Bravo, H., Quintanar-Guerro, D., Naik, A., Kalia, Y.N., Cornejo-Bravo, J.M., Ganem Quintanar, A.: *Pharm. Res.* 20(8), 1267–1273 (2003).
21. Sarpotdar, P.P., Zatz, J.L.: *J. Pharm. Sci.* 15, 176 (1986).
22. El-Sayed, M., Ginski, M., Rhodes, C., Ghandehari, H.: *J. Control Release* 81(3), 355–365 (2002).
23. Takahashi, Y., Kondo, H., Yasuda, T., Watanabe, T., Kobayashi, S.I., Yokohama, S.: *Int. J. Pharm.* 246, 85–94 (2002).
24. Saha, P., Kou, J.H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 403–411 (2000).
25. Hanid, A.K., Katsumi, H., Sakane, T., Yamamoto, A.: *Int. J. Pharm.* 379, 100–108 (2009).
26. Deli, M.: *Biochim. Biophys. Acta* 1788(4), 892–910 (2009).

Érkezett: 2013. február 18.

Beteg-együtműködés, módszertani kérdések és hazai vizsgálatok

DÓCZY VERONIKA, MÉSZÁROS ÁGNES*

Semmelweis Egyetem, GYTK Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet
H-1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7-9.

*Levelezési cím: meszaros.agnes@pharma.semmelweis-univ.hu

Summary

Dóczy, V., Mészáros, Á.: *Adherence, methodology and studies in Hungary*

Adherence to therapies is a primary determinant of treatment success. Poor adherence has a negative impact on clinical benefits and therefore reduces the overall effectiveness of health care systems.

Numerous methods have been used in attempts to adequately assess patient adherence. The choice of a method for measuring adherence should be based on the usefulness and reliability of the method in light of the researcher's or clinician's goals, taking into account the advantages and disadvantages of the method.

The current paper aims to summarize the available measurement methods with their strengths and weaknesses and to present the published studies on adherence within the Hungarian population.

The evaluated survey results suggest the importance to improve patient adherence in Hungary.

Health care professionals, especially pharmacists have potential influence on adherence and patient's behaviour. It is hoped that this review will lead to help policy development and action to enhance adherence.

Keywords: adherence, compliance, methodology.

Összefoglalás

A terápiák sikerességének egyik elsődleges meghatározó tényezője a beteg-együtműködés. A nem megfelelő adherencia csökkentheti a terápiák eredményességét, rontva ezáltal az egészségügyi rendszerek hatékonyságát.

A beteg-együtműködés több fajta módszerrel is mérhető. A megfelelő mérési technika kiválasztására – a vizsgálat céljának megfelelően – kívánatos figyelembe venni, hogy melyik a leghasznosabb és legmegbízhatóbb; az alkalmazhatóságot támogató és korlátozó jellemzők alapján.

Jelen áttekintő közlemény célja a különböző módszerek összefoglaló ismertetése, továbbá a hazai lakosság körében végzett beteg-együtműködést vizsgáló publikációk bemutatása.

A vizsgálatok eredményeit értékelve megállapítható, hogy Magyarországon szükséges a beteg-együtműködés javítása.

Az egészségügyi dolgozók, különösen a gyógyszerészek jelentős szerepet játszhatnak az adherencia, a betegek magatartásának befolyásolásában. Az összefoglaló egyben szeretne hozzájárulni a beteg-együtműködést érintő módszertani és gyakorlati kérdések területén a hazai egészségügyi rendszer hatékonyságának növeléséhez.

Kulcsszavak: beteg-együtműködés, compliance, módszertan.

Bevezetés

A krónikus betegségek elleni küzdelemben egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak a beteg-együtműködés (adherencia) mértékének. A World Health Organization (WHO) éppen tíz éve, 2003-ban adott közre egy tanulmányt [1], melyben felhívja a figyelmet a helyes terápia alkalmazásának fontosságára.

Hazánkban azóta is növekvő számban jelennek meg publikációk, melyek a beteg-együtműködés definiálásával, egészség-gazdaságtani kapcsolatával foglalkoznak. Egyre több olyan vizsgálat lát napvilágot, ahol a beteg-együtműködés különböző mérőszámai kerülnek meghatározásra egy-egy terápia kapcsán.

A beteg-együtműködés fogalmának múltjára, fokozódó jelentőségére visszatekintve időszerűnek tűnik az eddigi tapasztalatok összegzése. Jelen

összefoglaló közlemény célja tehát a beteg-együtműködés mérésének nemzetközileg is elismert módszereinek bemutatása magyarországi vizsgálatokon keresztül.

Fogalmak

A beteg-együtműködés, vagy adherencia kifejezéssel rokonságot mutatnak a compliance, a perzisztencia, vagy a konkordancia kifejezések. Az egyes kutatócsoportok, iskolák definíciói ezen területen nem egységesek, a közleményben a WHO meghatározását követjük az adherencia tekintetében. Ezek alapján az *adherencia* (beteg-együtműködés, angolul adherence) az „egyén egészségügyi szakemberrel egyeztetett ajánlásoknak megfelelő viselkedése a gyógyszeresedés, diéta és az életmódváltozás területén” [2, 3]. A beteg az egészségügyi dolgozókkal együtt, a gyógyítás folyamatá-

nak aktív részesévé kell, hogy váljon. A hatékony klinikai gyakorlat feltétele a szakemberek és a páciensek közötti megfelelő kommunikáció.

A compliance és a perzisztencia esetében az ISPOR (The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) megfogalmazását követjük. Korábban az adherencia helyett hazánkban is gyakrabban a *compliance* fogalmát használták, melynek jelentése engedelmesség, megfelelés. A WHO kiemeli a két fogalom közti különbséget: a betegek együttműködéséhez szükséges, hogy a beteg egyetértsen azokkal az ajánlá-

sokkal, javaslatokkal, melyeket a kezelés során szükséges követnie. Az ISPOR szerinti meghatározásokban [4] a compliance (és a szinonimájaként használt adherencia) azt fejezi ki, mennyire tartja be a beteg a gyógyszereszedési előírásokat az adagolás ideje és gyakorisága, illetve a dozírozás tekintetében. A terápiahűség (compliance) egy adott időszakban vizsgálható, mértékét százalékban adják meg. Leggyakrabban használt mérőszáma az MPR (Medication Possession Ratio), mely a napokban kifejezett, vényre felírt gyógyszeradagok, és a két egymást követő vénykiváltás között eltelt

I. táblázat

A beteg-együttműködés módszertani lehetőségei (Forrás: Osterberg tanulmánya alapján [7] saját készítésű táblázat)

	módszer	az alkalmazhatóságot támogató jellemzők	az alkalmazhatóságot korlátozó jellemzők
1.	direkt		
1.1.	közvetlen megfigyelés	pontos	a beteg viselkedésével megtévesztheti a vizsgálót, nem mindig kivitelezhető a napi gyakorlatban
1.2.	gyógyszer- vagy metabolitszint mérése	abszolút objektív	az egyéni metabolizmust jellemző variációk
1.3.	biológiai markerek vérszint mérése	abszolút objektív, klinikai vizsgálatokban a placebo is mérhető	mintagyűjtés, költséges vizsgálatok
2.	indirekt		
2.1.	betegek megkérdezése, önkitöltős kérdőíves felmérés	egyszerű, nem költséges, klinikai gyakorlatban az egyik leghasznosabb	hibás adatok veszélye nő a megkérdezések közti idő növekedésével, a betegek erősen torzíthatják az eredményeket
2.2.	orvos megkérdezésen alapuló felmérés	egyszerűen kivitelezhető	az orvos becslése torzíthatja az eredményeket
2.3.	tablettaszámlálás	relatív objektív, mérhető, könnyű kivitelezhetőség	a beteg könnyen módosíthatja az adatokat
2.4.	kiváltot receptek alapján történő elemzés	relatív objektív, egyszerre sok beteg adatai vizsgálhatók	a recept kiváltása nem feltétlenül jelenti a gyógyszer bevitelét is
2.5.	a klinikai válasz értékelése	egyszerű, könnyen kivitelezhető	egyéb, adherencián kívüli zavaró tényezők hatásai (a farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságok egyéni eltérései)
2.6.	elektronikus monitorozó eszközök	pontos adatok, könnyen mérhető eredmények, információ a gyógyszereszedés mintázatáról	költséges eszközök, legalább egy prospektív vizit, az adatrögzítés nem feltétlenül jelenti a gyógyszer megfelelő alkalmazását
2.7.	élettani jellemzők vizsgálata	egyszerűen kivitelezhető	egyéb, adherencián kívüli zavaró tényezők hatásai (a farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságok egyéni eltérései)
2.8.	önkitöltős betegnapló	segítségével optimalizálható a vizitek között eltelt időszak	a beteg könnyen módosíthatja az adatokat
2.9.	ápolási dokumentáció retrospektív áttekintése	könnyen kivitelezhető adatgyűjtés	csak a dokumentált adatok vizsgálhatóak

II. táblázat

A hazai, beteg-együttműködést vizsgáló tanulmányok összefoglalása

	terápiás terület / gyógyszer-csoport	a vizsgálat ideje / a vizsgált időszak	betegszám (fő)	módszer	adherencia határértékek	eredmények	egyéb jellemzők
[8]	cukorbetegség	1998-2004	38 855	retrospektív adatbázis elemzés	MPR > 80%	47,9%-49,2%	az adherenciát befolyásoló demográfiai jellemzők vizsgálata
[9]	cukorbetegség	2004	142	kérdőív, beteg megkérdezés	-	47,9% gyógyszer bevitel, 79,6% kiváltás	adherenciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[10]	cukorbetegség	2007-2009	256 384	retrospektív adatbázis elemzés, perzisztencia	grace periódus = 180 nap	12. hónap: 45,5% - 55,8%	együtt adott gyógyszerek, különbözőhatóanyagok hatásának vizsgálata
[11]	gyulladásos bélbetegség	2009	655	kérdőív, beteg megkérdezés	80%	21%	alternatív gyógymódok alkalmazása, adherenciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[12]	magasvérnyomás	2011*	30	elektronikus monitorozó eszköz, kérdőív (beteg)	80%, MMAS-4 = 4 pont	95,10%	kérdőív validálása elektronikus eszköz segítségével
[13]	lipidszint módosítók	2005-2010	650	kérdőív, beteg megkérdezés	-	47%	attitűd vizsgálat, betegtájékoztatás hatása
[14]	lipidszint módosítók	2007-2009	459 034	retrospektív adatbázis elemzés, perzisztencia	60 ill. 120 napos terápiás rés	23% (12 hónap, 60 nap) 27% (12 hónap, 120 nap)	demográfiai jellemzők, dózisok és az adherencia kapcsolatának vizsgálata
[15]	lipidszint módosítók	2010	2 332	klinikai válasz értékelése	LDL célérték	40%	gondozás alap- / szakellátásban, edukációs program
[16]	jóindulatú prosztata megnagyobbodás	2007-2009	87 670	retrospektív adatbázis elemzés, perzisztencia	grace periódus = 60 nap	22,3% (1 éves perzisztencia)	készítménycsoport / hatóanyag elemzés
[17]	hepatitis	2006-2008	39	ápolási dokumentáció elemzés	-	72%	demográfiai jellemzők és az adherencia kapcsolatának vizsgálata
[18]	antibiotikumok	2007	106	kérdőív, beteg megkérdezés	-	-	több ország összehasonlítása, kognitív jellemzők vizsgálata
[19]	csontritkulás	2002	1 067	kérdőív, beteg megkérdezés	-	a betegek 66%-a mindig beszedi a gyógyszert	demográfiai jellemzők, dózisok és az adherencia kapcsolatának vizsgálata
[20]	csontritkulás	2004-2010	223 068	retrospektív adatbázis elemzés, perzisztencia	MPR > 80%	54%	törési kockázat, beviteli forma
[21]	skizofrénia	2004-2005	909	kérdőív, beteg, orvos, hozzátartozó megkérdezése	-	53%	adherenciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[22]	skizofrénia	2008-2009	3 224	retrospektív adatbázis elemzés	1 évig perzisztens	23,4% és 27,2%	adagolási gyakoriság hatásának vizsgálata
[23]	COPD	2009-2010	170	kérdőív, beteg megkérdezés	MMAS pontérték ≥ 3	a betegek 58,2%-a	az adherenciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[24]	glaukóma	2001-2002	99	kérdőív, beteg megkérdezés	-	58%	adherenciát befolyásoló tényezők vizsgálata
[25]	glaukóma	2009*	58	elektronikus monitorozó eszköz	adagolás időpontja ± 2 óra	77%	adherenciát befolyásoló tényezők vizsgálata

*a közlemény megjelenésének ideje

MPR: Medication Possession Ratio

MMAS: Morisky Medication Adherence Scale

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

napok számának hányadosa. A *perzisztencia* (persistence) arra a szakaszra vonatkozik, amely a folyamatos gyógyszeresedés időtartamát jellemzi, annak kezdetétől befejezéséig. A perzisztencia vizsgálatok során szükséges definiálni egy napokban meghatározott, ún. terápiás rést (permissible gap, grace-period), amíg megengedett a terápia átmeneti szüneteltetése.

További, a témában használatos fogalom még a *konkordancia* (concordance), mely egy viszonylag új keletű kifejezés, és leginkább az Egyesült Királyságban használatos. Definíciója az idők során átalakuláson ment keresztül. A konkordancia fogalma korábban főleg a konzultációs folyamatra fókuszált, amikor is a terápiás döntések során az orvos és a beteg között egyetértés alakul ki, egymás véleményének tisztelete és figyelembe vétele által. Manapság inkább tágabb értelemben használatos: a gyógyszerfelírástól és annak megbeszélésétől egészen a gyógyszerek beszedéséig tartó segítő, támogató magatartás is beletartozik [5].

A beteg-együtműködés mérésének módszertana

A beteg-együtműködés mértéke többfajta módszer segítségével is meghatározható, melyek közül az adott vizsgálat céljának legmegfelelőbbet szükséges kiválasztani. Nincs ugyanis egy olyan kiválasztott módszer, mely általánosan alkalmazható lenne bármilyen betegség vagy terápia adherencia vizsgálatára.

Az egyes módszerek csoportosítása többféle szempont szerint is történhet, az egyik legrégebb óta használt besorolás [6] szerint alapvetően a direkt és az indirekt mérések különíthetők el.

A *direkt módszerek* közé tartozik a terápia megfigyelése, a gyógyszeres szint vagy metabolit koncentráció meghatározása vérben vagy vizeletben, vagy a gyógyszerekhez adott biológiai markerek detektálása a vérben. Az *indirekt módszerek* közé tartoznak a kérdőíves vagy önbevalláson alapuló betegmegkérdezések, a tablettaszámlálás, a kiváltott receptek arányának vizsgálata, a klinikai válaszok alapján történő értékelések, a gyógyszerelést elektronikusan monitorozó rendszerek, a fiziológiás markerek mérése és a betegnapló [7].

A legmegfelelőbb típus kiválasztásához figyelembe kell venni a vizsgálat célját, az alkalmazott terápia szükséges pontosságát, az elérhető forrásokat, a betegek terhelhetőségét, illetve az eredmények további felhasználását. Fontos az is, hogy az alkalmazott mérési technika megfeleljen az elfogadható megbízhatóság és validitás pszichomet-

riai standardjainak. Általában több módszer együttes alkalmazásával juthatunk a legkiválóbb eredményre a beteg-együtműködés mértékének és jellemzőinek vizsgálatakor [1].

A módszerek jellemzői és a hazai vizsgálatok

A következőkben az egyes módszerek jellemzői, illetve az egyes vizsgálati lehetőségek alkalmazásának előnyei és hátrányai kerülnek részletes tárgyalásra *Osterberg* munkája [7] alapján. A tulajdonságok összefoglalását mutatja az *I. táblázat*. Az egyes módszereket hazai vizsgálatok példáival illusztrálva mutatjuk be, amennyiben készült ilyen típusú vizsgálat.

Jelen közlemény egyben összefoglalja a szisztematikus irodalomkeresés során fellelt hazai adherencia vizsgálatokat. A keresés során használt kulcsszavak a következők voltak: adherencia / adherence, compliance, perzisztencia / persistence, beteg-együtműködés, terápiahűség, magyar / hungarian / Hungary. A hazai adatbázisok közül a MATARKA és a MOB, a nemzetközi adatbázisok közül pedig a PubMed adatbázis 2001 – 2012 között publikált találatai kerültek feldolgozásra. A találatok között számos irodalmi áttekinthető közlemény foglalkozott a beteg-együtműködés általános és speciális kérdéseivel. A magyar lakosságra vonatkozó vizsgálatokat teljességében feldolgozó tanulmány még nem született. Azok a publikációk kerültek beválogatásra, melyek kifejezetten a hazai populáció adherencia-készségével foglalkoznak. A vizsgálatok nem túl nagy számára való tekintettel egyéb szűkítési feltételt nem alkalmaztunk. A beteg-együtműködést elemző magyarországi vizsgálatokról összefoglalóan a *II. táblázat* ad képet, terápiás területek szerinti bontásban.

Direkt módszerek

A *direkt módszerek* segítségével mérhető legpontosabban az adherencia, használatuk azonban jellemzően igen költséges, kivitelezésük sokszor nehézségekben ütközhet.

1. A *közvetlen megfigyelés* a legpontosabb módszer, ugyanakkor a páciens viselkedésével (pl. a tabletták szájban történő elrejtésével, majd kidobásával) megtévesztheti a vizsgálatot végző személyt, továbbá ezen módszer alkalmazása nem praktikus a mindennapi gyakorlatban.

2. A *gyógyszer- vagy metabolitszint* mérése objektív eredményeket szolgáltat, bár a metabolizmus

egyéni eltérései miatt téves eredményt hozhat és igen költséges eljárás.

3. A *biológiai markerek vér- vagy egyéb testfolyadék szintjének mérése* szintén objektív módszer, klinikai vizsgálatokban a placebo mérésére is alkalmas. Hátránya, hogy kivitelezése a különböző testfolyadékok gyűjtésével, azok költséges vizsgálatával történik.

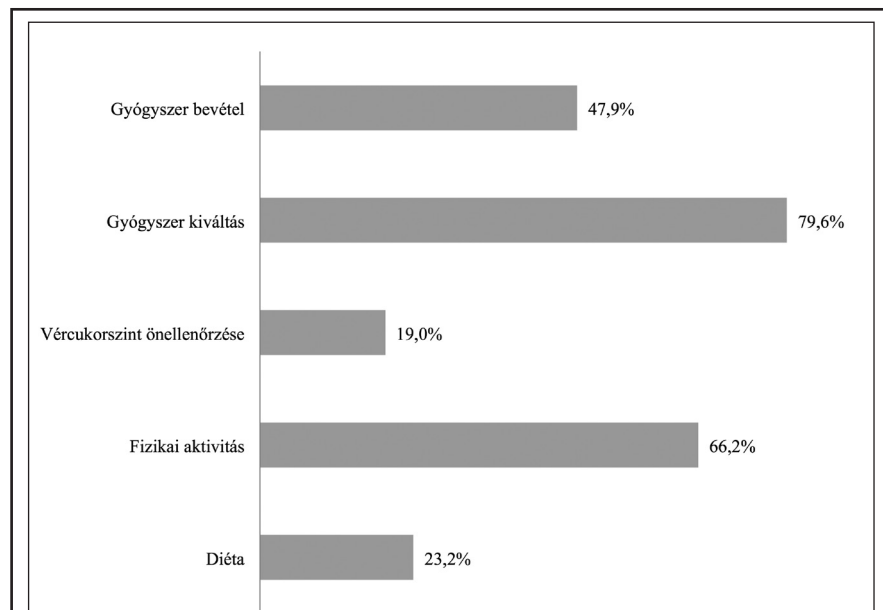
Indirekt módszerek

Az *indirekt módszerek* kivitelezése egyszerűbb és kevésbé költséges, ugyanakkor ezen módszerek használatakor számolni kell az eredmények torzítottságának lehetőségével, az esetek zömében a beteg-együttműködés túlbecslésével.

1. A *betegek megkérdezése, vagy az önkitöltős kérdőívekkel történő adatgyűjtés* egyszerű, alacsony költségigényű módszer, és az egyik leggyakoribb a klinikai gyakorlatban. Hátránya, hogy az eredmények torzítottsága erősen függ a betegektől, prospektív vizsgálatok esetében pedig a megkérdezések között eltelt idő növekedésével hibás adatokra tehetünk szert. Hazánkban is jellemző széleskörű elterjedtsége, az egyik legrégebb óta használt módszer. A terápiás területeket illetően vizsgáltak így cukorbetegeket, krónikus obstruktív tüdőbetegeket (COPD), csonttrikulásban szenvedő, glaukómás betegeket, továbbá antibiotikumot vagy koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket szedő pácienseket és gyulladásos bélbetegségben szenvedőket.

Egy 2004-es adatgyűjtésű vizsgálatban [9] kérdőíves felmérés segítségével keresték a gyógyszerelési és egyéb életmódbeli együttműködés és az ezeket befolyásoló tényezők közti összefüggést a 2-es típusú cukorbeteg körében. A 142 kérdőív válaszainak elemzéséből kiderül, hogy a kellőnél alacsonyabb az adherencia a diéta, a fizikai aktivitás, a vércukorszint önellenőrzése, a gyógyszer kiváltása és a gyógyszer beszedése esetében. Az együttműködő betegek arányát az egyes terápiás módok esetében az 1. ábra foglalja össze. A gyógyszer kiváltás elmaradásának okaként több lehetséges választ is megjelölhettek a válaszadók. 55,2%-uknak még volt otthon a felírt gyógyszerből; 41,1%-a túl drágának ítélte a készítményeket; 34,5%-uk elfelejtette kiváltani; a betegek 17,2%-a túl sok gyógyszert szedett; 10,3%-uk nem tartotta hatásosnak; 6,9%-uk panaszkodott a mellékhatásokra; 3,4%-a nem érezte magát betegnek; 10,9%-ban egyéb okokat jelöltek meg. A gyógyszer megfelelő időben és mennyiségben történő bevétel a páciensek 47,9%-ra volt jellemző. A nem előírás szerinti bevétel okaként a következőket jelezték: 44,5%-ban elfelejtették; 16,2%-uknak a napi többszöri bevétel okozott problémát; 16,2%-ban nem érezték, hogy használja a gyógyszer; 12,2%-ban a mellékhatásokkal indokolták; 9,4%-ban a több gyógyszer alkalmazása miatt; 6,8%-uk jelölte meg a túl magas árakat; 5,4%-uk nem érezte magát betegnek; 4,1%-ban hallottak, olvastak rosszat a gyógyszerről; 4,1%-ban pedig egyéb okok miatt nem szedték megfelelően. A vizsgálat érdekessége, hogy a betegek megkérdezésén túl vizsgálták a háziiorvosi viziteket és a gyógyszerkiváltásokat. Az eredmények alapján a rendszeres háziiorvosi vizitek rendszeresebb recept beváltásokkal társultak ($p = 0,008$ és $\phi = 0,225$). Az életminőség értékei szignifikánsan befolyásolták a gyógyszer kiváltását ($p=0,027$) és bevételét ($p=0,035$).

Egy 2010-ben megjelent tanulmány [11] a terápiás nonadherenciát, illetve a komplementer és alternatív gyógymódok alkalmazásának gyakoriságát vizsgálta hazai gyulladásos bélbetegségben szenvedők között. A multicentrikus vizsgálat keretében 655 beteg (Crohn beteg – CD; colitis



1. ábra: Az adherencia mértéke a különböző terápiás javaslatok esetében 2-es típusú cukorbeteg körében (Forrás: a 2004-es felmérés alapján [9] saját készítésű ábra)

III. táblázat

A gyógyszeres nonadherencia betegek által megjelölt indokai gyulladós bélbetegségben (Forrás: Lakatos és mtsai tanulmánya [11] alapján saját készítésű táblázat)

Ok	Gyakoriság
feledékenység	47,8%
túl sok / feleslegesnek tartott gyógyszer	39,7%
mellékhatásoktól való félelem	27,9%
túl gyakori adagolás	13,9%
túl bonyolult alkalmazási előírás	4,4%

ulcerosa – CU) vett részt a kérdőívek kitöltésében, a klinikai adatokat a kezelőorvos egészítette ki a betegdokumentáció alapján. Adherensnek tekintették azokat a pácienseket, akik saját bevallásuk alapján az előírt gyógyszerek több mint 80%-át vették be. A nonadherencia mértéke nem különbözött jelentősen a CD- és CU-betegekben: 20,9%-nak illetve 20,6%-nak adódott. A betegek terápiás együttműködés hiányának leggyakoribb okait a III. táblázat foglalja össze. A Crohn-betegekben a nonadherencia összefüggött a betegség fennállásának tartamával, valamint egy év után az utolsó szakorvosi vizit idejével ($p = 0,019$, OR: 2,13, 95% CI: 1,12–4,05). Az iskolázottsági szint, a megelőző reszekciós műtét, valamint az immunszuppresszív szerek szedése ugyancsak befolyásolta a nonadherencia gyakoriságát, míg a betegség lokalizációja, viselkedése, a beteg dohányzási szokása, az 5-ASA-, illetve a szteroidhasználata nem. A terápiás előírások betartását szintén nem befolyásolta a gyógyszerek beviteli formája (per os/rectalis). Az egyidejűleg szedett gyógyszerek száma sem volt hatással az adherenciára. Logisztikus regressziós analízis alapján a magasabb iskolázottsági fok és a korábbi műtétek voltak azok a független tényezők, amelyek nonadherenciára hajlamosítottak, míg az utolsó szakorvosi vizit ideje és az immunszuppresszív gyógyszerek szedése erős, tendenciászerű összefüggést mutatott. Colitis ulcerosában ezzel szemben a vizsgált tényezők egyike sem mutatott összefüggést az adherenciával. Az adott vizsgálati módszer hátránya természetesen, hogy mind alul-, mind túlértékelés lehetséges az önkitöltős kérdőíves felmérések esetében: a válaszok pontossága függ a beteg felfogóképességétől, a válaszok őszinteségétől, a kapott válaszok korrekt interpretálásától. A tanulmány másik limitációja, hogy nem alkalmaztak direkt módszert az adherencia megítélésére. Ugyanakkor jelen esetben a gyógyszerek csak kis hányadát lehetne monitorozni ilyen módon és a biológiai hasznosulás,

a különböző szerek felszívódásának eltérő volta, a változó mértékű metabolizmus és kiválasztás miatt nehéz biztos kapcsolatot igazolni a vérben vagy a vizeletben mért gyógyszer-, illetve metabolitkoncentrációk és az adherencia között.

Egy 2012-ben megjelent tanulmányban [13] a sztatinterápia kapcsán azt vizsgálták, hogy milyen tényezők befolyásolják Magyarországon a betegek lipidcsökkentő kezelésre vonatkozó attitűdjét. Az attitűdvizsgálatot 2010-ben végezték. A telefonos megkérdezés során 650 fő, hazai reprezentatív minta adataiból születtek az eredmények. Elemezték a beteg-együttműködés tényezőit, a beteg tájékoztatás valamint a házi orvosba vetett bizalom és a vele való elégedettség hatását, illetve az eltérő kezelési javaslatok hatását az adherenciára. Megvizsgálták a beteg tudatos, rendszeres gyógyszer-szedésének és az orvos általi gyógyszerfelírás komolyan vételének hatását az adherenciára, a rendszeres koleszterinszint mérés hatását, továbbá a beteg saját meggyőződésének szerepét, az alternatív gyógymódokba vetett bizalom hatását és a gyógyszer-váltás hatását a beteg adherenciájára. A kérdések közül kiemelve a beteg tájékoztatásra vonatkozó eredményeket, a következő értékeket kapták: a mintában szereplő páciensek eltérő információkhoz jutottak orvosuktól az első sztatinkészítmény rendelés során. A betegek 27%-a – saját bevallása szerint – azt a téves információt kapta házi orvosától, hogy csak egy darabig kell szedni a sztatint hatóanyag-tartalmú gyógyszert, amíg a lipidszintje „rendbe nem jön”. Szakorvosi első felírás esetén a betegek 22%-a kapta ugyanezt a szakmailag helytelen utasítást. A betegek többsége ezzel együtt nem kapott olyan információt orvosától, hogy csak egy darabig kellene szednie a sztatinkészítményt: 71% szakorvosi illetve 61% házi-orvosi felírás esetében. Ezek mellett megvizsgálták a helyes információ adásának gyakoriságát is. A betegnek felírt első sztatinkészítmény rendelése során a házi orvosok esetében a betegek 37%-a,

míg a szakorvosok által ellátott betegek esetében a betegek 38%-a mondta, hogy az orvostól olyan instrukciót kapott, ha elkezdni szedni a sztatin-készítményt, akkor azt ettől fogva „örökké” szednie kell. Az eredmények szerint összességében a betegeknek alig több mint harmada kapta meg azt a fontos információt, hogy a sztatin hatóanyag-tartalmú gyógyszert egész élete során szednie kell. A kutatás eredményei alapján javaslatok tehetők az egészségügyi szakszemélyzet kommunikációjára vonatkozóan a beteg-együttműködés javítása céljából.

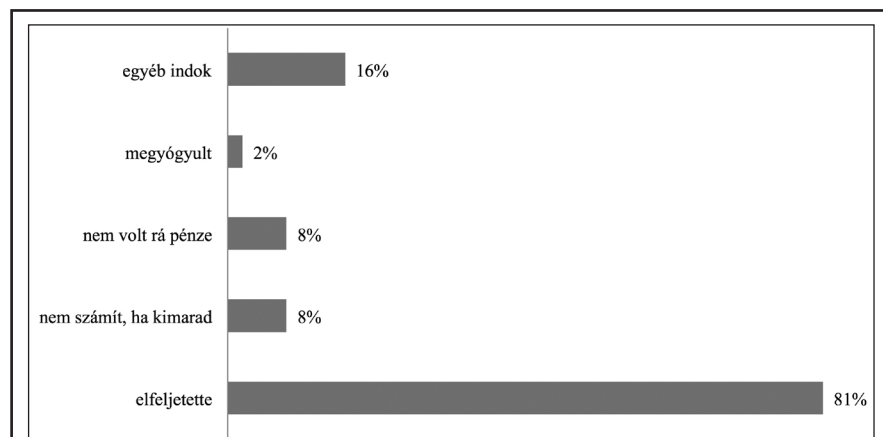
Hat európai ország, köztük Magyarország lakosainak *antibiotikumokkal* kapcsolatos ismeretét, attitűdjét elemezte egy 2007-es pilot kísérlet [18]. A kérdőívet a patikában vagy háziorvosnál megjelenő betegnek egyénileg töltötte ki a gyógyszerész vagy az orvos. A kognitív rész az antibiotikumok alapvető ismeretéről szólt, az affektív az antibiotikumokhoz való viszonyról, a harmadik rész pedig a páciensek magatartásáról tartalmazott kérdéseket az antibiotikummal történő öngyógyyszereléssel kapcsolatban. A hat ország közül a magyarokra kiemelkedően jellemző volt az antibiotikumokkal történő öngyógyítás. Az affektív részre vonatkozó kérdésekre szintén kimagaslóan pozitív válaszokat adtak a magyarok a többiekhez viszonyítva, vagyis, úgy gondolják, hogy az antibiotikumok erős szerek, jobban elvárják, hogy antibiotikumot írjanak föl számukra. Összességében az iskolai végzettség befolyásolta a magatartásra vonatkozó kérdések kognitív részeit. Az antibiotikumokkal történő öngyógyyszerelés hajlandóságát elemezve a magyarok a második helyen szerepeltek, bár az otthon tartott antibiotikumok száma nem volt jelentős más országok lakosaihoz képest. Ennek magyarázata lehet, hogy Magyarországon

ezen szerekeknek csak kis része kapható vény nélkül. A vizsgálat legfőbb limitációi, hogy eltérő volt az egyes országok vizsgálati populációjának összetétele és elemszáma, továbbá a vizsgált csoportok nem feltétlenül jelentették az egyes országok lakosságának reprezentatív mintáját.

A MOOT-COMP-1 tanulmány [19] *osteoporosisban* szenvedő 1067 beteg compliance-ét vizsgálta, a csontritkulás kezelését jelentő gyógyszeres és egyéb terápiák tekintetében. A reprezentatív minta kérdőíves adatgyűjtése 2002-ben történt. A betegek 95%-a állította, hogy orvosa gyógyszert javasolt betegségére, és 92%-a mondta azt, hogy szed gyógyszert csontritkulása miatt. Közülük 66%-a mindig beveszi, 31%-a ritkán és 1%-a gyakran nem veszi be saját bevallása szerint a csontritkulás kezelésére szolgáló készítményeket. Annak okaként, hogy miért nem vették be a gyógyszert - egyszerűen több indok megjelölésének lehetőségével - a betegek 81%-a a feledékenységet, 8%-a a pénzhiányt említette okként, 8%-a gondolta, hogy nem számít, ha nem veszi be a gyógyszert, 2%-a pedig gyógyultnak érezte magát. A válaszok megoszlását a 2. ábra mutatja. A különféle indokok és a demográfiai változók között nem találtak szignifikáns összefüggést. Azok körében, akik feledékenységre hivatkoztak, jellemzően nagyobb arányban találtak olyanokat, akik egyszer már elszenvedtek csonttörést. Azon betegek között, akik szerint van olyan zavaró tényező, ami miatt saját megítélésük alapján sem foglalkoznak betegségükkel a szükséges mértékben, legtöbbször (49%) a gyógyszer magas árát említették okként.

Egy 2009-es adatgyűjtésű vizsgálat [23] a *krónikus obstruktív* légúti megbetegedésben (COPD) szenvedők gyógyszerelési adherenciája és az azt befolyásoló tényezők közti összefüggést kereste.

Az együttműködés mértékét a validált Morisky-féle adherencia skála (MMAS) alapján mérték. Keresztmetszeti vizsgálatban 170 fő adatait dolgozták fel, 58,2%-uk bizonyult terápiahűnek. A gyógyszeralkalmazás elmaradásának a feledékenységet és a „kezelés hatására rosszabb állapotot” jelölték meg okként a leggyakrabban. Az egyváltozós elemzés során a kor ($p \leq 0,001$), a EQ-5D kérdőív alapján meghatározott életminőség ($p = 0,001$), az aktuális dohányzási



2. ábra: A gyógyszerbevitel elmaradásának okai osteoporosisos betegek esetében. (Forrás: A MOOT-COMP-1 vizsgálat [19] alapján saját készítésű ábra)

szokások ($p = 0,004$), a naponta COPD-re szedett gyógyszerek száma ($p \leq 0,001$), azok adagolása ($p \leq 0,001$) és a terápia költsége ($p \leq 0,001$) mutatott kapcsolatot az adherenciával. A nem, a betegség súlyossága és a tüdő funkciók hatása nem volt szignifikáns. A többváltozós logisztikus regresszió analízis során független változóként szerepeltek a kor, az életminőség, az aktuális dohányzási szokások, a naponta COPD-re szedett gyógyszerek száma, azok adagolása és a terápia költsége. A COPD gyógyszerek költségein kívül mindegyik tényező szignifikáns kapcsolatban állt az adherenciával. Ezen változók együttesen 71,2%-ban magyarázták az adherencia varianciáját. Az idősebb kor magasabb fokú adherenciával járt együtt, míg a dohányzás negatívan befolyásolta a terápiahűséget. Fordítottan arányosan befolyásolta a naponta szedett gyógyszerek száma és adagolása az adherenciát. Annak ellenére, hogy a terápia költsége szignifikáns kapcsolatot mutatott az adherenciával, a költségek nagysága mégsem bizonyult az adherencia prediktorának a többváltozós elemzés során, ami magyarázható a társadalombiztosítás által nyújtott magas – átlagosan 90%-os – támogatási kategóriával. Az EQ-5D értékek negatívan befolyásolták az adherenciát, aminek indoklása a beteg nézőpontjából érthető meg: a gyógyszerek szedése alapvetően javíthatja a páciensek életminőségét és csökkentheti az exacerbációkat, a tüneteket azonban nem szünteti meg teljesen. Mindközben a terápia rendszeressége megkövetel bizonyos életmódbeli változásokat és együtt jár a mellékhatások megjelenésével. Így azok körében, akiknek ezen változások és a mellékhatások megjelenése nagyobb negatívumot jelent, a gyógyszeres terápia felfüggesztése időlegesen javíthatja az életminőséget. A vizsgálat korlátai közé tartozik, hogy az önkitöltős kérdőívek eredményei gyakran felülbecsülik az adherencia mértékét.

Egy 2001-es vizsgálat [24] hosszú távon gondozott glaukómás betegek körében végzett felmérést a compliance-re vonatkozóan. A kutatócsoport által összeállított kérdőívet a véletlenszerűen kiválasztott 99 beteg szóbeli nyilatkozatai alapján az ambulancián szolgálatot teljesítő, felkészített ápolók töltötték ki. A cseppentési fegyelmet a betegek 42%-a nem tartotta be, minden esetben a kezelés elfelejtését jelölték meg az adagolás kihagyásának. Az életkor és a cseppentési fegyelem között szignifikáns összefüggést találtak: a 80-90 év közötti korcsoport majd háromnegyede nem az előírásnak megfelelően cseppentett. A gyógyszerek mellékhatása és a terápiahűség között is szignifikáns

összefüggés volt kimutatható ($p = 0,02$): azok körében, akik észleltek valamiféle mellékhatást jellemzőbb volt a terápia elmaradása. A havi gyógyszerköltségek és a compliance között nem volt észlelhető kapcsolat. Az orvosi tájékoztatást a betegek 79%-a tartotta megfelelőnek, mégis az informáltság nem befolyásolta számottevően a cseppentési fegyelmet. Ezzel szemben a beteg tájékoztatás hatékonysága és a cseppentési fegyelem között negatív szignifikáns összefüggést találtak ($p < 0,001$). A betegek iskolázottsága nem befolyásolta statisztikailag a cseppentési fegyelmet, a fizikai dolgozók között gyakoribb volt a jól kooperáló páciens. A publikáció nem tartalmaz információt a vizsgálat korlátairól.

2. A *megkérdezésen alapuló* adherencia vizsgálatok alanya lehet az orvos is. Ennek előnye, hogy egyszerűen kivitelezhető. A módszer egyik hátránya az eredmények torzítottsága, ugyanis az orvosok zömében túlbecsülik betegek terápiahűségét.

A terápiás együttműködést 909 fő, *skizofréniával* kezelt beteg esetében vizsgálták, a kezelőorvost is célzó kérdőíves felmérés [21] segítségével 2004-2005-ben. A páciensek bevonása a reprezentatív eloszlást minél inkább megközelítő módon történt. Az önkitöltős kérdőívek két fő témában vizsgálták az együttműködési szokásokat: a gyógyszereszedés rendszeressége és a terápiás együttműködést befolyásoló tényezők kapcsán. Az elemzés különlegessége, hogy a betegek mellett megkérdezték a kezelőorvosokat és a hozzátartozókat is. A betegek 89%-a azt mondta, hogy gyógyszereit rendszeresen szedi, ugyanakkor a részletesebb kérdésekre már eltérő válaszokat adtak. 42 százalékuk ismerte le, hogy időnként nem tartja be az előírt javaslatot illetve saját elhatározásból abbahagyja a gyógyszer szedését. Az orvosok pácienseik 57%-áról tartották úgy, hogy saját elhatározásból abbahagyták a gyógyszer szedését. A hozzátartozók ugyanezt 54%-ban gondolták a betegekről. A pszichiáterek 70%-a szerint szükséges a beteget emlékeztetni a gyógyszerek beszedésére. Az orvosok szerint a betegek 58%-a feleslegesnek tartotta vagy abbahagyta a gyógyszer szedését, amikor jobban érezte magát. Ezzel szemben a páciensek 22% válaszolta azt, hogy csak olyankor veszi be a gyógyszert, amikor szükségét érzik. Az életmód és a függőséget okozó szerek befolyásoló hatását a kezelték 20-30%-ában az együttműködés gátló tényezőjeként jelezték az orvosok. A felmérés korlátai közé tartozik, hogy csak olyan betegek kerültek beválogatásra, akik megjelentek a konzultációkon, így az eredmények felülbecslést mu-

tathatnak, ugyanis a terápiát egészében elutasító páciensekről nincsenek adatok.

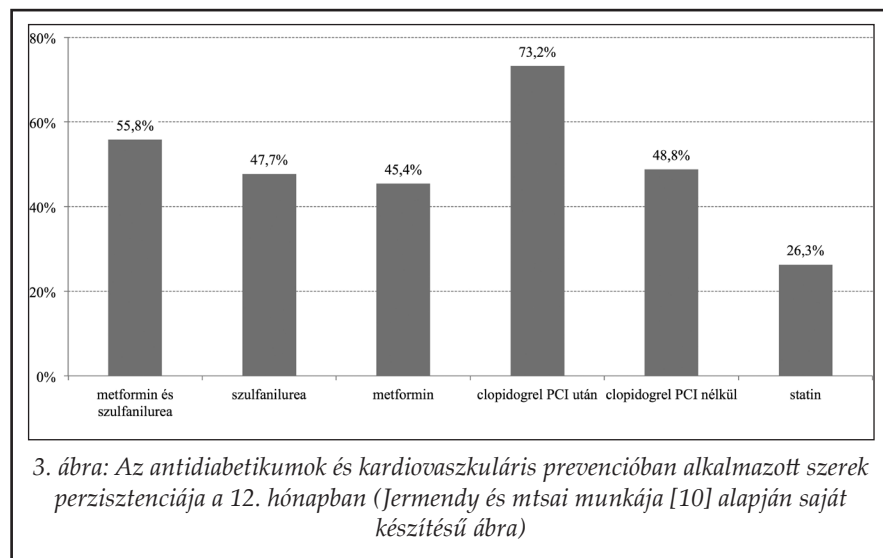
3. A *tablettaszámlálás* módszerét gyakran alkalmazzák fejlesztés alatt álló gyógyszerek klinikai vizsgálataiban. Előnye, hogy viszonylag objektív, mérhető és könnyen kivitelezhető. Hátránya ugyanakkor, hogy a betegek könnyen tudják módosítani az adatokat, például a tabletták kidobásával.

4. A *kiváltott receptek elemzése* azért előnyös módszer a perzisztencia vizsgálatára, mert relatíve objektíven és egyszerűen lehet egyszerre sok beteg adatait vizsgálni. Hátrányai közé tartozik, hogy a recept kiváltása nem feltétlenül egyezik meg a gyógyszer alkalmazásával, továbbá zárt gyógyszerári rendszer szükséges hozzá. Ezen módszer alkalmazásával hazánkban vizsgálták a cukorbeteg, skizofrén betegek, koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szedők, jóindulatú prosztata megnagyobbodásban szenvedők és osteoporoticus betegek gyógyszerkiváltási szokását.

Doró és munkatársai 1998 és 2004 közötti időszakra vonatkozóan vizsgálták az orális *antihyperglikémiás szerek* utilizációjában bekövetkező mennyiségi és minőségi változásokat, illetve elemezték a betegek terápiás adherenciáját [8]. Ez idő alatt 38 855 beteg részesült orális vércukorszint-csökkentő kezelésben a 430 ezer lakosú Csongrád megyében, és közel egy millió recept beváltás történt. 80%-nál kisebb MPR esetén tekintettek egy beteget non-adherensnek. Az adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisából nyerték és retrospektíven elemezték. Eredményeik alapján a vizsgált hét éves periódus alatt 76%-kal nőtt a felhasznált ezer főre jutó napi terápiás dózis. Az adherencia átlagosan 47,9% és 49,2% között mozgott, nők körében szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb volt az értéke, mint a férfiaknál, 51,3% vs. 45,5%. A korcsoportok szerint elemezve a 60-79 éves korosztálynál volt megfigyelhető a legnagyobb fokú adherencia, míg a 30-39 évesek között a legkisebb. Az orális antidiabetikumot szedők száma a vizsgált időszakban növekedett, az éves prevalencia 2,88%-ról 4,32%-ra változott, így a kiváltott gyógyszerek mennyisége inkább ennek köszönhetőe gyarapodását, mintsem az adherencia fokozódásának. Összehasonlítva a monoterápiában és a kombinációs terápiában részesülők terápiahűségét, megállapítható, hogy a több készítményt szedők között jobb adherencia volt jellemző. Míg a csupán egy gyógyszerrel kezelték esetében ez 40%, addig a többkomponensű terápiában részesülők esetében ugyanez 67%-ot

tett ki. Feltételezhető, hogy ebben az utóbbi csoportban rosszabb a betegek egészségi állapota, így nagyobb a komplikációk eshetősége is, ami a pácienseket betegségük komolyabban vételére sarkallhatja, így jobb lehet a terápiás adherenciájuk is. A nők körében megfigyelhető magasabb együttműködési hajlandóság egybecseng a 2000-ben készült Országos Lakossági Egészségfelmérés [26] eredményeivel, ami szerint a háziorvosi látogatások valószínűsége a nők körében 30%-kal magasabb, mint a férfiak esetében.

Az orális *antidiabetikum-terápia* 2007-2009 közötti perzisztenciáját elemezte egy kutatócsoport és vetette össze a kardiovaszkuláris prevencióban használt egyéb szerek perzisztenciájával [10]. Az OEP adatbázisából nyert értékeket a leggyakoribb kezdő orális antidiabetikus terápia, a metformin, a szulfonilurea, illetve a metformin és szulfonilurea kombinációs kezelésekre nézve, 256 384 fős mintán elemezték. A két receptkiváltás között eltelt időt (grace-periódust) legfeljebb 180 napban határozták meg. A vizsgált periódusban metformin monoterápiát kezdett 115 426 beteg, szulfonilurea monoterápiával indult 125 362 beteg, míg metformin-szulfonilurea kombinációs kezelést kezdett 15 596 beteg. A gyógyszeres kezelés perzisztenciája 2 hónap alatt 57-68%-ra esett vissza, majd az utánkövetés 12. hónapjában a perzisztencia az alábbiak szerint alakult: metformin terápia 47,7%, szulfonilurea terápia 45,4%, metformin és szulfonilurea terápia 55,8%. A szulfonilureák csoportján belül a módosított hatóanyag-felszívódású tablettákkal folytatott kezelés perzisztenciája a 12. hónapnál valamelyest jobb volt, mint a hagyományos szulfonilureákkal végzett terápiaé (47,8 vs. 42,2%). A Meforal 1000 mg 60 db-os kiszerelemmel folytatott terápia perzisztenciája a 12. hónapnál jelentősen jobb volt (60,4%), mint az összevontan értékelt metformin terápiaé (47,7%). A Meforal 1000 mg 60 db-os kiszerelemmel folytatott terápia perzisztenciája a 40-70 éves korú betegek körében volt a legjobb, mind 70 év felett, mind 40 év alatt a perzisztencia csökkent. A vizsgált időszakban percutan koronária intervenció (PCI) utáni klopido-grél terápiaiban részesült 20 697 beteg, míg PCI nélkül klopido-grélt kapott 50 422 beteg. Sztatinterápiát kezdett 607 422 betegből a kizárási kritériumok alkalmazásával végül 407 323 beteg adatát vették figyelembe. Az antidiabetikum terápia 12 hónapos perzisztenciája jobb volt (45,4-55,8%), mint a sztatinterápiáé (26,3%), míg a PCI-ben nem részesült betegek klopido-grél terápiajának perzisztenciája hasonló értéket mutatott (48,8%).

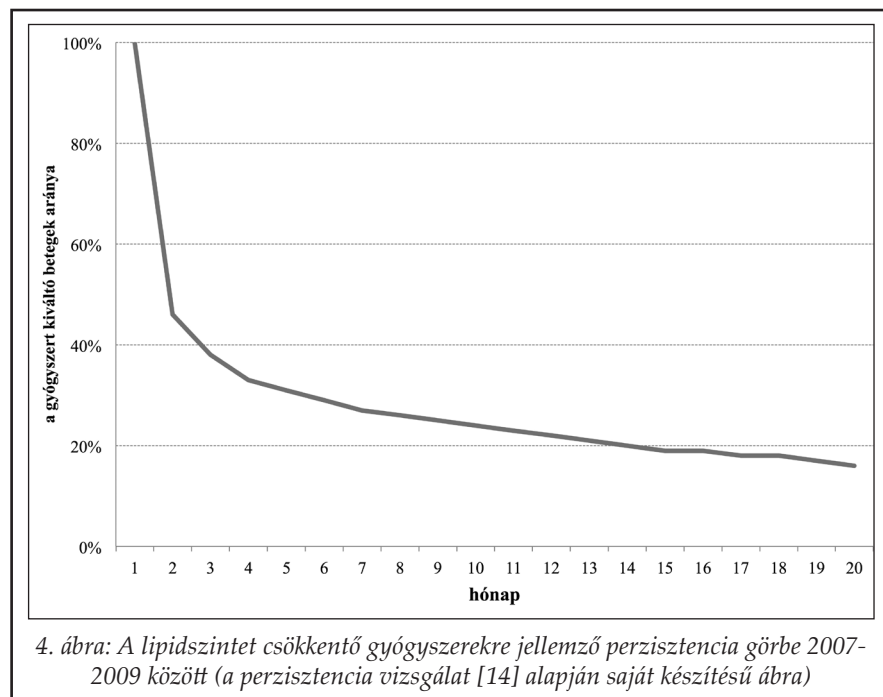


Egyedül a PCI-ben részesült betegek klopidoгрél terápiájának perzisztenciája haladta meg (73,2%) a vizsgált orális antidiabetikumokét. Összefoglalóan mutatja az egyes gyógyszercsoportok 12 hónapos perzisztencia értékeit a 3. ábra.

Egy 459 034 fős minta perzisztencia adatait feldolgozó vizsgálat [14] szerint megdöbbentő adatok láttak napvilágot. Az OEP adatbázisa alapján betegsúly adatok alapján követték a gyógyszerkiváltásokat 2007 és 2009 márciusa között *lipidszint csökkentő terápiát* kezdőknél. Az eredmények azt mutatják, hogy 60 napos grace periódussal számolva a betegek több mint fele (54%) a második hónapban már ki sem váltja a rendelt gyógyszert, egy év után pedig már csak a 23%-uk szedi, az

a 10 mg, 40 mg hatóanyag-tartalmúaké mind a szimvasztatin, mind az atorvasztatin esetében, illetve a 80 mg-os atorvasztatinhoz tartozó perzisztencia értékek az összes többinél rosszabbak voltak. Korcsoportonként nézve az idősebbek körében jellemzőbb a terápiahűség.

Egy 2011-ben megjelent tanulmány [16] *benignus prostata hyperplasiában* szenvedők támogatással kiváltott G04C ATC csoportba tartozó gyógyszereit elemezte. Az OEP adattárházában található vényforgalmi adatok felhasználásával elemezték a 2007-2009 között újonnan terápiára állított páciensek egy éves perzisztenciáját. A 87 670 fős populáció több fajta terápiahűségét vizsgálták, ezek közül a ún. „kórkép-perzisztencia” alapján



adatokat a 4. ábra foglalja össze. Nem sokkal jobb a helyzet 120 napos grace periódussal elemezve sem: az egy éves perzisztencia 27%. A másodlagos prevencióban részesülők egy éves perzisztenciája lényegesen jobb a primer prevencióban részesülőkhez képest (61% vs. 19%). Az egyes hatóanyagokat vizsgálva nincs nagy különbség a perzisztencia görbék alakulása között, míg az egyes dózisokra vonatkozó adatok között enyhe eltérés mutatkozott: a 20 mg-os tablettáké volt a legjobb, majd

lehet következtetéseket levonni a teljes terápiás terület adherenciaviszonyaira. Ez egy készítménycsoport-szintű elemzés, a hatóanyagok differenciálása nélkül. Tehát nem számított terápia félbehagyásnak, ha a beteg a G04C ATC csoporton belül másik hatóanyagra tért át. A grace periódust 60 napban határozták meg. A gyógyszerkiváltási adatok alapján mindösszesen a páciensek 22,3%-a maradt a kezelésben a terápiakezdést követő első év végére, a többiek a 365 napos időszak során félbehagyták a kezelést. A betegek lemorzsolódása leginkább a kezelés első és második hónapjában jellemző. A bete-

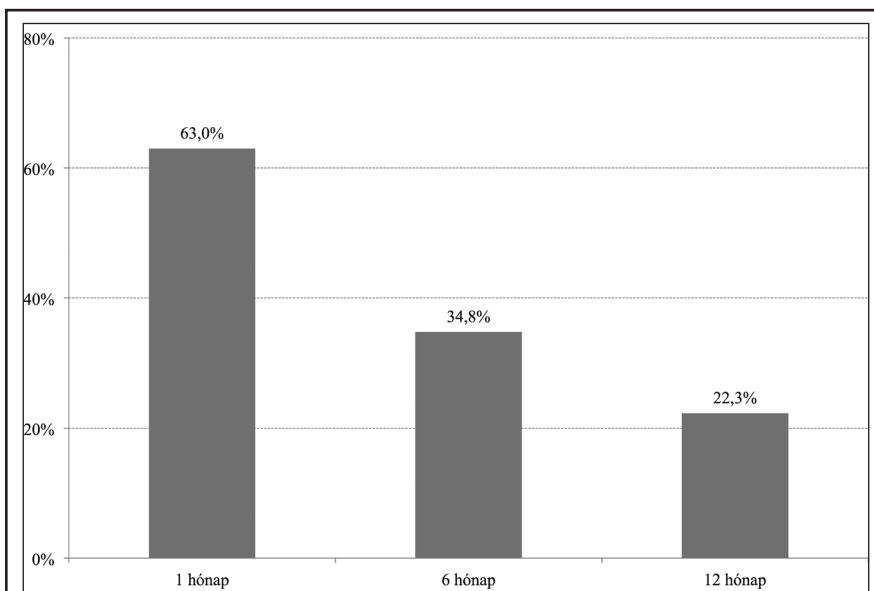
gek 37%-a egy hónap után hagyott fel a terápiával, hat hónap elteltével pedig már csak a páciensek szinte egy harmada váltotta ki gyógyszerét. Az egy éves perzisztenciaérték 22,3%, vagyis aki fél éven keresztül terápiahű maradt, nagyobb valószínűséggel volt kitartóbb, amint az az 5. ábrán látszik. Az elemzés statisztikai jellegéből kifolyólag az alacsony perzisztencia mögött meghúzódó tényezőket nem vizsgálták.

Egy 2012-ben megjelent közlemény [20] posztmenopauzális *osteoporoticus* női betegek körében vizsgálja az adherenciát. Az elemzésben a betegek terápiahűségét vizsgálták, illetve annak hatását a csonttörések kockázatára az OEP 2004-2010 között rögzített ellátási adatai alapján. A közlemény részletesen bemutatja a vizsgálat módszertanát: a betegkör meghatározására szolgáló beválasztási és kizárási kritériumokat, a elemzés időszak kezdetét és hosszát, a perzisztencia és törési kockázat vizsgálatok időtávját, továbbá az alcsoportokat. Meghatározásra kerültek a terápiát jellemző MPR-mutatók és az adott időszakban folyamatos kezelés alatt álló betegek aránya. A különböző betegcsoportokra jellemző terápiahosszokat a Kaplan-Meier-féle túléléselemzés során vizsgálták. A törési rizikót befolyásoló paraméterek azonosítására Cox arányos kockázati modellt alkalmaztak. A kezelés első évében az átlagos MPR: 57,9%; (CI_{95%}: 57,7–58,0%). Ugyanebben az időszakban a perzisztenciaarány 32,4%; (CI_{95%}: 32,2–32,6%). Mindezt jelentősen befolyásolja az alkalmazott terápia beviteli módja és a kezelés gyakorisága. A kezelés első évében az átlagos MPR: 41,5%–100% között szórt, míg a perzisztencia 18,8%–100% között alakult a fentiek szerinti csoportosításban, a különbségek a csoportok között szignifikánsak ($p < 0,05$). Mind a compliance-, mind a perzisztenciavizsgálatok a parenteralis beviteli mód kedvezőbb hatásait mutatták. A törések kockázatát szignifikánsan csökkentette a beteg-együttműködés javulása. Terápiahű betegeknek tekintették az MPR > 80% értékkel jellemezhető pácienseket. Esetükben a törési kockázat 43%-kal kevesebbnek adódott a nem terápiahű csoporthoz képest ($p < 0,05$).

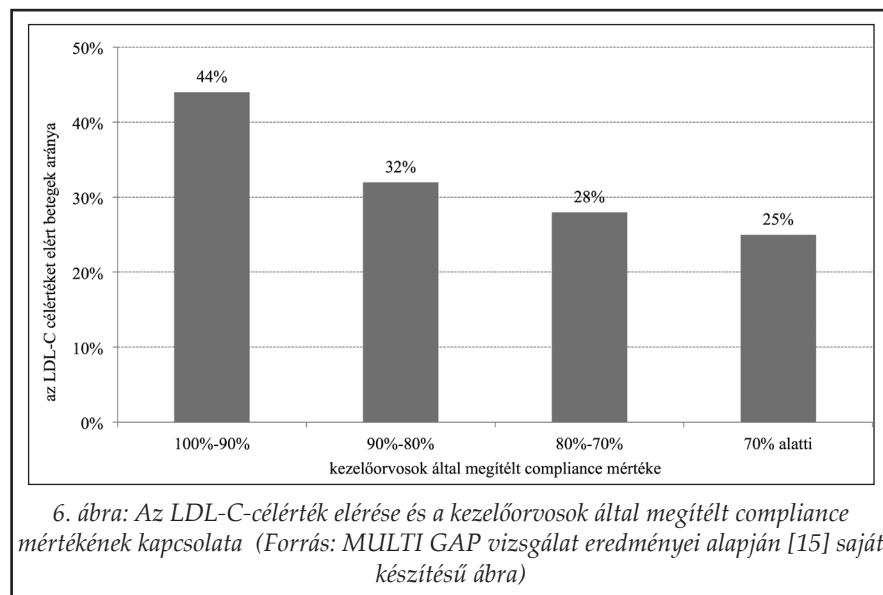
Egy 2010-ben megjelent köz-

lemény [22] a beteg-együttműködést befolyásoló egyik tényezőt, az adagolás – napi egyszer vs. napi kétszer – hatását elemzi terápia elhagyás kockázatára *skizofréniában* szenvedő betegek körében. A naturalisztikus vizsgálat 2008-2009 közötti finanszírozói adatbázisból származó aggregált gyógyszerkiváltási adatokon alapszik, a napi egyszeri szedésű Seroquel XR és a legalább napi kétszeri szedésű kvetiapin hatóanyagot tartalmazó készítmények skizofréria BNO kóddal jelzett forgalmát hasonlította össze. Terápia elhagyóként voltak definiálva azok a betegek, akik a 2008. január és márciusa között terápiaiban részesültek, ugyanakkor 2009. május és július között nem kaptak N05A ATC csoportba tartozó gyógyszeres terápiát. Összesen 3224 beteg adatai alapján a napi egyszeri szedők csoportjában a betegek 23,4%-a hagyta el a terápiát, míg a napi kétszer szedők 27,2%-a. A napi egyszeri terápia 13,9%-kal csökkentette a terápia elhagyás relatív kockázatát (χ^2 próba: $p = 0,017$), mely összességében 3,8% abszolút kockázatcsökkenést jelent (NNT = 26,5). A szerzők az elemzés korlátai között említik a rövid vizsgálati időszakot, a rendelkezésre álló adatok korlátozottságát, a szelekciós torzítás és egyéb zavaró tényezők hatását. Mindazonáltal a vizsgálat megerősíti azt a hipotézist, hogy a napi egyszeri gyógyszereszedés csökkenti a terápia elhagyás kockázatát a kvetiapin szedő skizofrén betegek körében.

5. A beteg kezelésre mutatott *klinikai válaszána*k értékelése egyszerű és általában könnyen kivitelez-



5. ábra: A benignus prostata hyperplasiában szenvedő betegek perzisztenciaértékei különböző időpontokban (Forrás: Dankó és munkatársai vizsgálata [16] alapján saját készítésű ábra)



megismerhető a beteg gyógyszerbevételi mintázata. Hátrányaik között említendő igen magas árak és az, hogy a betegeknek szükséges részt vennie egy következő viziten, valamint az adatokat szükséges feltölteni. Továbbá torzíthatja az eredményeket, ha a gyógyszer tényleges alkalmazása, illetve bevétele nem történik meg.

Egy pilot vizsgálatban önkéntes kérdőíves és egy gyógyszerelést elektronikusan monitorozó készülék segítségével nyert adatokat elemezték magasvérnyomás elleni gyógyszer szedők körében [12]. 29

hető adherencia vizsgáló módszer. Ugyanakkor számos egyéb faktor is befolyásolhatja a klinikai választ, mely zavaró tényezőként léphet föl.

A 2010. évi MULTI GAP (MULTI Goal Attainment Problem) vizsgálat során standardizált kérdőív segítségével 2 332 kardiovaszkuláris eseményen átesett beteg adatait dolgozták fel [15]. Közülük 1967 fő részesült valamilyen lipidcsökkentő terápiában. Egy új elem volt a korábbi, hasonló felmérésekhez képest, hogy a háziorvosoknak meg kellett becsülniük az adott betegük gyógyszeresedési hűségét. Eredményeiből látszik, hogy ahol a beteg a megítélés szerint legalább 90%-ban beszedte a gyógyszerét, ott az LDL-C érték szignifikánsan ($p < 0,000$) alacsonyabb volt ahhoz képest, aki 70% alatt szedte a szükséges tablettát ($2,74 \pm 0,97$ vs. $3,22 \pm 1,1$ mmol/l). A HDL-C- és a trigliceridszintekben nem tükröződött a gyógyszeresedés esetleges lazasága. A 6. ábrán láthatóak szerint, a 2,5 mmol/l alatti LDL-C-célérték elérésénél összefüggés adódott, a 90% feletti hűség 43%-os elérhetőséget hozott a 70% beszedés mellett elért 27%-hoz képest. Jelen értékelés alapján a háziorvosok által kezelt betegek átlagosan 34%-a érte el az LDL-C-célértéket. A felmérésben 427 olyan beteg adatai is szerepeltek, akik orvosukkal együtt részt vettek egy edukációs programban. Az intenzívebb képzésben részt vevők 48%-a érte el a LDL-C-célérték alatti szintet, a többi beteg 37%-ához képest. A programban részt vevő, 313 szakorvos által kontrollált betegnél a célérték elérésének aránya 51,8% volt.

6. A gyógyszerelést elektronikusan monitorozó eszközök pontos, megbízható adatokat, könnyen mérhető eredményeket szolgáltatnak és segítségükkel

pácienset átlagosan 89 napig követtek és adherensnek tekintettek egy beteget, ha az előírt mennyiség legalább 80%-át beszedte. A gyógyszerek bevétele 95,1%-ban az előírásnak megfelelően történt, és 75,2%-ban a kellő időpontban. Összefüggés figyelhető meg a krónikusan szedett gyógyszerek száma és betegek együttműködése között: jobb adherenciát mutattak azok, akiknek több, mint 5 gyógyszert kell naponta bevenniük, mint akiknek kevesebbet. A gyakoribb adagolási frekvencia az adherencia csökkenésével járt együtt, míg a vérnyomás önellenőrzése jótékony hatással bírt a pontos gyógyszeresedésre. Az eredményeket összefoglalóan mutatja a IV. táblázat. A vizsgálat korlátai közül meg kell említeni a kis betegszámot, a beteg beválasztásból eredő torzításokat és elektronikus monitorozó készülék hátrányait.

Egy 2009-ben megjelent tanulmány glaukómás betegek körében a személyiségjegyek, a depresszió és napi egyszeri adagolású prosztaglandin analóg kezelés adherencia vizsgálatáról ír [25]. Az adatgyűjtés során 58 hosszútávon gondozott galukómás beteget vizsgáltak, akik már korábban travoprost kezelésben részesültek. Az adherenciát a Travalert adagolást segítő eszközzel mérték. A három hónapos adatgyűjtési időszak előtt minden páciens oktatásban részesült az eszköz használatát illetően. Adherens napnak tekintették, ha este 9 ± 2 órakor történt a cseppentés. Az eredmények alapján a vizsgált időszakra nézve 77% volt a betegek terápiakövetése. A galukóma súlyossága, a szemészeti és egyéb szisztémásan alkalmazott gyógyszerek, a készülékkel való elégedettség, és a társadalmi-gazdasági tényezők nem voltak hatással a terápia pontos betartására.

IV. táblázat

Az átlagos adherencia mértéke a gyógyszerek száma, az adagolási frekvencia és a vérnyomás önellenőrzésének gyakorisága szerint [12]

	Betegek száma	Adherencia, a bevett gyógyszerek százalékában	Adherencia, a gyógyszerek megfelelő időben történő bevételének százalékában
Krónikusan szedett gyógyszerek száma			
kevesebb, mint 5	17	93,3	65,7
5 vagy annál több	12	97,6	88,6
Az adagolás gyakorisága			
naponta egyszer	15	98,4	91,1
naponta kétszer	9	92,9	60,4
naponta háromszor	5	88,4	54,3
A vérnyomás önellenőrzésének gyakorisága			
naponta	5	99,3	94,6
hetente néhányszor	9	94,3	73,1
hetente egyszer	8	95,8	71,1
<1x hetente	7	92,2	68

7. Az *életlani jellemzők*, mint például a szívritmus vizsgálata β -blokkolót szedők körében, egyszerűen kivitelezhető mérési módszer lehetne. Hasonlóan a klinikai válasz értékelésénél, itt is számos egyéb faktor befolyásolhatja még az adherencián kívül a terápia hatásosságát, mint az eltérő metabolizmus, rossz felszívódás, a kezelésre mutatott válasz hiánya.

8. A *betegnapló* vezetése segítségével optimalizálni lehet a vizitek között eltelt idő hosszát. Hasonlóan a beteg által kitöltött kérdőívekhez, az adatokat könnyen módosíthatja beteg. A páciensek általában túlbecsülik a rájuk jellemző együttműködési készséget.

9. További lehetőség még a betegek együttműködésének vizsgálata az ápolási *dokumentációk retrospektív áttekintése*. Előnyei között említhető a könnyen kivitelezhető adatgyűjtés. Hátránya azonban, hogy csak a dokumentációban feltüntetett adatok elemezhetők, továbbá nem biztos a feltüntetett gyógyszerek tényleges alkalmazása.

Erre példa a *hepatitis fertőzötteket* vizsgáló, 2010-ben megjelent tanulmány [17], mely a betegek interferon kezelésének jellemzőit veti össze intravénás kábítószer használók és egy korban, nemben egyező kontroll csoport között. Az adatgyűjtés retrospektív módon történt a 2006-2008 közötti betegdokumentációk áttekintésével egy hazai centrumban. A vizsgálat megállapítja, hogy a 36 kábítószer használó köréből 10 esetben szakadt meg a kezelés idő előtt különböző indokok miatt, ez szignifikánsan ($p = 0,016$) magasabb arányt jelent a kontrollcsoporthoz viszonyítva. A

tanulmány szerint bár az eredmények korlátozottan általánosíthatóak a kis betegszám és a nem egységes betegdokumentációk utólagos feldolgozásából eredő pontatlanságok miatt, a kezelés adherenciáját rontó tényezőkre, mint például az absztinencia hiányának hatására, mindenképp nagyobb figyelmet szükséges fordítani.

Következtetések

Általánosan érvényes összefoglaló megállapításokat tenni a vizsgálatok alapján, eltérő módszertanuk, a különböző betegségek egyedi volta, a kezelési módok speciális jellegzetességei, az érintett betegcsoport változó létszáma miatt nem lehet, ugyanakkor néhány fontosabb következtetés levonható.

Az egyes vizsgálatok kivitelezésének ideje viszonylag nagy periódust ölel fel (2001-2010). A 2000-es évek elején készült elemzésekből [19, 24] levonható következtetések csak óvatosan értékelhetők, mivel számos terápiás területen változások történtek azóta a gyógymódok területén: a csontritkulás kezelésére a biszfoszfonát tartalmú gyógyszerek használata mára sokkal szélesebb körben terjedt el, a generikus készítmények megjelenése pedig alacsonyabb árszintjüknek köszönhetően megváltozott terhelést jelent a páciensek számára. Hasonló változások történtek a glaukóma kezelése terén is, a terápiában többfajta új készítmény is a mindennapi terápia részévé vált azóta.

A főbb népbetegségek mindegyik területét érintően – eltérő módszerek segítségével – készültek

felmérések. Egy jelentősebb terület viszont teljesen hiányzik a palettáról, ez pedig a daganatos betegségek. Ez a terület mind halálozás, mind betegségteher, mind pedig a gyógyszerkiadás szempontjából jelentős. Érdemes lenne megvizsgálni ezen szerekhez kapcsolódó beteg-együtműködési tulajdonságokat is.

Eltérő adatgyűjtési metódusok jellemzik az egyes felméréseket. Az orvos vagy beteg megkérdezésen alapuló módszerek, a jellegükből kifolyólag kisebb mintaszám analízist teszik lehetővé: a néhány tíz főből néhány száz főig terjedő betegpopulációt vizsgálnak. Ez alól kivétel a lipid-szintcsökkentő gyógyszereket elemző publikáció [15], ahol a kezelőorvosok megkérdezésével egy 3000 főnél nagyobb csoport adatainak elemzésére nyílt lehetőség. A finanszírozói adatbázisból nyert adatok segítségével nagyobb populáció elemzése lehetséges, így akár több százezer beteg gyógyszereszedési szokásai is megfigyelhetőek. Ez krónikus, népbetegségnek tekinthető esetekben különösen hasznos, mint például a cukorbetegség [8, 10] vagy a kardiovaszkuláris megbetegedések [14].

A statisztikai kiértékelések leírása néhány közleményben [19, 24] nem eléggé pontos, ami az eredmények alapján levont következtetések érvényességét kérdőjelezheti meg.

Az adherencia mértéke tekintetében az eredmények diverz képet mutatnak. Ezen értékek a mérések különböző volta miatt nehezen vethetőek össze egymással: míg a legalacsonyabb szélsőérték (22%) az OEP adataiból került meghatározásra retrospektív módon, nagy betegszámot vizsgálva [14], addig a felső szélsőérték (98%) egy gyógyszerrelést elektronikusan monitorozó eszköz segítségével nyert adatokon alapszik [12]. Egészen más képp viselkednek a betegek egy klinikai vizsgálatban, mint a mindennapi élet adta körülmények között. Így például már csak annak a tudata is, hogy egy eszköz (pl. az MEMS – Medication Event Monitoring System / gyógyszerelési eseményt rögzítő rendszer) rögzíti a gyógyszer bevitelét, általában nagyobb tudatossággal jár együtt a páciensek részéről, kevésbé felejtik el gyógyszereiket alkalmazni. Közismert, hogy az orvosok gyakran más együtműködési készséget feltételeznek pácienseikről, mint amit a betegek egy önkitöltős kérdőív esetén mondanak, ez a hazai vizsgálatokban is látszik [15, 21].

A terápiahűséget befolyásoló tényezőkről a kérdőív felmérések eredményei adnak információt. Az adherenciát nehezítő okok sokfélék lehetnek, a különböző terápiás területek eltérő jellemzői miatt

betegségenként más-más típusú problémák dominálnak. A páciensek felelőssége, nem megfelelő betegségtudata, tájékoztatatlansága és anyagi okok szerepelnek a legtöbbször.

A vizsgálatok korlátairól, eredményeik, következtetések általánosíthatóságának limitáltságáról szintén eléggé különféle módon írnak a szerzők: az egészen precíz megfogalmazásoktól [22] az említés nélkülözésig [24] terjed a kép.

Mindegyik elemzés tartalmaz összehasonlítást a nemzetközi eredményekkel, ezek részletes értékelésére a terjedelmi korlátok miatt nem kerül sor. Általában jellemző, hogy a krónikus megbetegedések esetében a hazai, nagy betegszámú vizsgálatok a nemzetközi vizsgálatokhoz képest rosszabb eredményeket, vagyis a betegek kisebb fokú együtműködését mutatják.

A legtöbb esetben a gyógyszerek elégtelen, hiányos adagolásáról szóltak a vizsgálatok, az antibiotikumokat elemző tanulmány ennek ellenkezőjére hívja fel a figyelmet a valódi szükség nélküli esetekben történő antibiotikummal való öngyógyítására [18]. Ez a gyógyszerek túlzott használatához vezethet, továbbá számos klinikai következménnyel járhat. A fertőzés ellenes szerek nem megfelelő használatakor fennáll a rezisztencia kialakulásának veszélye, így ezen szerek javaslat nélküli, nem-adherens alkalmazása kerülendő.

A lipidszintcsökkentő kezelés kapcsán végzett vizsgálatban [15] nem csak aktuális helyzetfelmérés történt meg, hanem egy intervenció, egy edukációs program hatásosságának elemzése is.

Legtöbbször a betegek megkérdezésén alapuló módszert [9, 11, 13, 18, 19, 23, 24], vagy a kiváltott receptek elemzését [8, 10, 14, 16, 20, 22] alkalmazták a hazai beteg-együtműködést feltérképező vizsgálatokban.

Összefoglalásként elmondható, hogy az egyes módszerek előnyeit és hátrányait áttekintve jól kirajzolódik, hogy azokat mikor, melyik betegség esetében, milyen céllal érdemes használni. Hangsúlyozandó, hogy az eredmények további hasznosíthatósága szempontjából fontos a megfelelő módszer kiválasztása. A helyes módszertani háttérrel rendelkező vizsgálatok segítségével jól feltérképezhető a beteg-együtműködés aktuális helyzete, az egyes betegségek, terápiás területek jellemző problémái. A helyesen kivitelezett felmérések eredményei rávilágíthatnak a beavatkozást igénylő pontokra.

Az adherenciával kapcsolatos ismeretek bővítése segítheti egészségügyi rendszerek hatékonyabb működését. A gyógyító munka eredmé-

nyességét nagyban befolyásolhatják az egészségügyi szakemberek, akik közül betegközpontú munkájuk révén kiemelendő szerepük lehet a gyógyszerek szakértőinek, a gyógyszerészeknek. Szaktudásuk birtokában a gyógyszerészek aktív részesei lehetnek a nagyszámú beteg-gyógyszerész találkozásnak, visszatérő páciensek esetében lehetőségük van a betegek nyomon követésére, személyes kapcsolatokon keresztül megismerhetik a beteg természetét. A gyógyszerészek előtt nagy lehetőség áll: a gyógyszerészi gondozás keretén belül jelentős mértékben hozzájárulhatnak a betegek együttműködésének javításához.

IRODALOM

1. http://www.who.int/entity/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf [2013. 02. 28] World Health Organization: Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003.
2. Haynes, R.B.: Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Johns Hopkins University Press, Baltimore MD, 1979.
3. Rand, C. S.: Am. J. Cardiol. 72(10), 68D-74D (1993).
4. Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., Wong, P. K. Value Health. 11(1), 44-47 (2008).
5. Horne, R.: Chest. 130(1 Suppl), 65S-72S (2006).
6. Gordis, L.: Conceptual and methodological problems in measuring patient compliance. In: Haynes, R.B., Taylor, D.W., Sachett, D.L. (eds): Compliance in health care. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1979. pp. 23-43.
7. Osterberg, L., Blaschke, T.: N. Engl. J. Med. 353(5), 487-97 (2005).
8. Doró, P., Benko, R., Kosik, E., Matuz, M., Tóth, K., Soós, G.: Eur J Clin Pharmacol. 61(12), 893-897 (2005).
9. Hankó, B., Kázmér, M., Kumli, P., Hrágyel, Z., Samu, A., Vincze, Z., Zelkó, R.: Pharm World Sci. 29(2), 58-66 (2007).
10. Jermendy, G., Wittmann, I., Nagy, L., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Katona, L., Paragh, G., Karádi, I., Merke-ly, B.: Metabolizmus 8(4), 226-231 (2011).
11. Lakatos, P. L., Czeglédi, Z., David, G., Kispal, Z., Kiss, L. S., Palatka, K., Kristof, T., Nagy, F., Salamon, A., Demeter, P., Miheller, P., Szamosi, T., Banai, J., Papp, M., Bene, L., Kovacs, A., Racz, I., Lakatos, L.: J. Crohn's. Colitis. 4(3), 283-290 (2010).
12. Doró, P., Benko, R., Czakó, A., Matuz, M., Thurzó, F., Soós, G.: Int. J. Clin. Pharm. 33(4), 690-695 (2011).
13. Csóka, I., Dankó, D., Soós, G., Molnár, M. P.: Gyógyszerészet, 56(5) 273-280 (2012).
14. Merkely, B.: Statin-adherencia primer és secunder prevencióban. Közös nevezőn - compliance, adherence a gyógyításban 2. <http://www.medicalonline.hu/download.php?id=5450> [2011. 10.19.]
15. Reiber, I., Paragh, G., Márk, L., Pados, G.: Orvosi hetilap 152(21), 822-827 (2011).
16. Dankó, D., Molnár, M. P., Piróth, C.: Magyar Urológia 23(1), 7-12 (2011).
17. Gazdag, G., Horváth, G., Szabó, O., Ungvári, G. S.: Braz. J. Infect. Dis. 15(2), 163-166 (2011).
18. Radosević, N., Vlahović-Palcevski, V., Benko, R., Peklar, J., Miskulin, I., Matuz, M., Papaioannidou, P., Sabo, A., Palcevska-Koceska, S.: Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 18(8), 691-696 (2009).
19. Bors, K., Boros, E.: Ca és Csont. 10(4), 124-131 (2007).
20. Lakatos, P., Tóth, E., Lang, Z., Nagy, B., Szekeres, L., Takács, I.: Lege Artis Medicinae KID. 2(4), 5-15 (2012).
21. Bitter, I., Mészáros, Á.: Psychiatria Hungarica. 21(6), 430-436 (2006).
22. Kaló, Z., Józwiak-Hagymásy, J., Németh, A.: IME. 9(5), 37-42 (2010).
23. Ágh, T., Inotai, A., Mészáros, Á.: Respiration. 82(4), 328-334 (2011).
24. Volner, V., Incze, A., Milibák, T.: Szemészet. 142(1), 51-55 (2005).
25. Holló, G., Kóthy, P., Géczy, A., Vargha, P.: J. Glaucoma. 18(4), 288-292 (2009).
26. http://www.egeszsegmonitor.hu/dok/kutatasi_jelenetes_OLEF2000.pdf [2013. 02. 27.] Országos Epidemiológia Központ: Országos Lakossági Felmérés, OLEF 2000.

Érkezett: 2013. március 11.

A magyar gyógyszergazdaságossági törvény hatása a patikák számára 2007-2010. között

BONCZ IMRE^{1*}, DONKÁNÉ VEREBES ÉVA², OBERFRANK FERENC³

¹Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségbiztosítási Intézet, Pécs Mária utca 5-7. – 7621

²Integra Consulting Zrt., Budapest, Pauler utca 11. – 1013

³Magyar Tudományos Akadémia Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest, Szigony utca 43. – 1083

*Levelező szerző: Prof. dr. Boncz Imre, PTE ETK Egészségbiztosítási Intézet, 7621 Pécs, Mária u. 5-7.; e-mail: imre.boncz@etk.pte.hu

Summary

Boncz, I., Donka-Verebes, É., Oberfrank, F.: *The effect of law for economical use of medications 2006 on the number of pharmacies between 2007-2010 in Hungary*

Objectives: In 2006 a law for the economical use of medications was introduced into the Hungarian legislation. This law – among others – facilitated the foundation of new pharmacies. The aim of our study is to analyse the effect of that legislation on the number of pharmacies.

Materials and methods: Data were derived from the pharmaceutical database of the Hungarian Health Insurance Fund Administration (OEP), the only health care financing agency in Hungary. We analysed the 5 years period between 2006-2010. The number of pharmacies were analysed according to the number of population of different settlements.

Results: The number of community pharmacies increased from 2030 (2006) to 2576 (2010) by 546 pieces (26.9 %). The number of pharmacies showed a different pattern according to the size of population of settlements. In villages with a population of 0-449, 500-999 and 1000-1999, the number of pharmacies decreased (3 pieces / 3.6 %; 18 pieces / 20.0 %; 23 pieces / 10.6 % respectively). In cities with a population between 2000-4999 we found a slight increase in the number of pharmacies (11 pieces / 3.0 %). In bigger towns there was a clear increase in the number of pharmacies: 5000-9999 population 53 pieces / 29.0 %; 10000-49999 194 pieces / 37.1 %; 50000-99999 population 129 pieces / 33.0 % and over the population of 100000: 158 pieces / 42.9 %.

Conclusions: After the introduction of the new law for the economical use of medications in 2006, the number of pharmacies significantly changed in Hungary. However, this change in the number of pharmacies was unequal according to the size of the population: in villages with a population lower than 2000 people there was a decrease, while in cities with bigger population the number of pharmacies significantly increased.

Keywords: health care reform, pharmacy, access.

Összefoglalás

Célkitűzés: Elemzésünk célja a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény, az ún. „gyógyszer-gazdaságossági” törvény patikák számára gyakorolt hatásának áttekintése.

Adatok és módszer: Elemzésünket az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) gyógyszerforgalmi adatbázisa alapján végeztük el. Az elemzés tehát az összes, OEP által finanszírozott gyógyszertárra kiterjed. Elemzésünk vizsgált időszaka a 2006-2010. közötti 5 év. A 2006. évet tekintettük bázisévnek, és ehhez viszonyítottuk a 2007-2010. között bekövetkezett változásokat. A patikák számát a település lakosságszáma szerinti bontásban vizsgáltuk.

Eredmények: Az OEP adatai alapján végzett elemzésünk azt mutatja, hogy a közforgalmú gyógyszertárak száma a 2006-os 2030 darabról 2010-re 2.576 darabra, vagyis 546 darabbal (26,9%-kal) nőtt. Ugyanezen időszak alatt az intézeti gyógyszertárak száma 5 darabbal (7,5%-kal) 67-ről 62-re, míg a kézi gyógyszertárak száma 40 darabbal (33,1%), 121-ről 81-re csökkent. A patikák száma eltérően alakult a települések lakosságszáma szerint. A 0-499, 500-999 és az 1000-1999 lakosságszámú települések esetében csökkent a patikák száma (-3 darab, -3,6%; -18 darab, -20,0%; -23 darab, -10,6%). A 2000-4999 lakosságszámú településeken enyhe emelkedés volt a patikák számában (+11 darab, +3,0%). Az 5000-9999 lakosságszám esetén +53 darab (+29,3%), a 10.000-49.999 lakosságszám esetén +194 darab (+37,1%), az 50.000-99.999 lakosságszám esetén +129 darab (+33,0%), míg a 100.000 lakos feletti településeken +158 darab (42,9%) emelkedés volt a patikák számában.

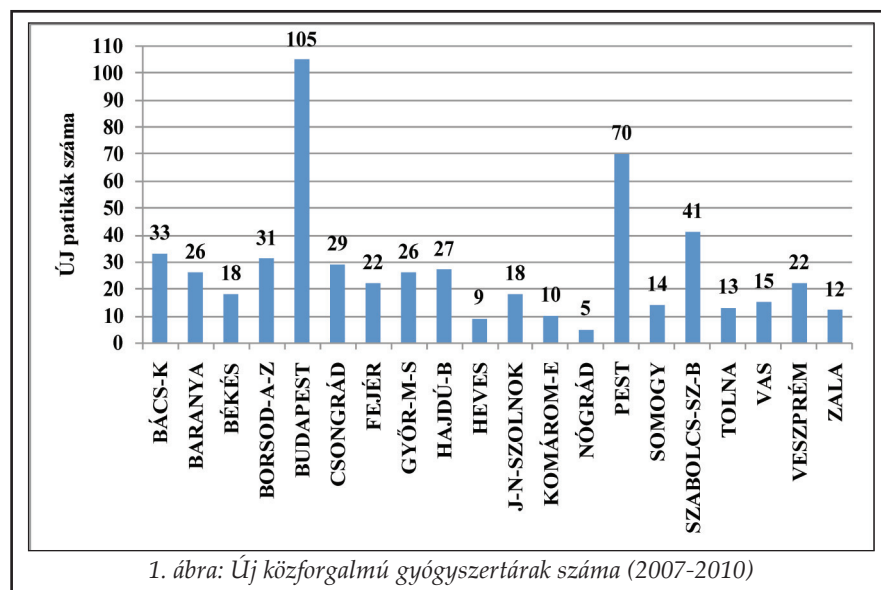
Következtetés: A gyógyszer-gazdaságossági törvény hatására 2007-2010. között jelentősen emelkedett a gyógyszertárak száma Magyarországon. Ezen emelkedés azonban igen egyenetlen volt: a kisebb lakosságszámú településeken csökkent, míg a nagyvárosokban jelentősen nőtt a patikák száma.

Kulcsszavak: egészségügyi reform, gyógyszertár, hozzáférés.

I. táblázat

Lakossági gyógyszerellátást nyújtó, OEP szerződéssel rendelkező gyógyszertárak számának alakulása 2006-2010. között

Év	Intézeti	Közforgalmú	Fiók	Kézi	Összes
2006.	67	2 030	0	121	2 218
2007.	67	2 198	0	99	2 364
2008.	62	2 382	0	88	2 532
2009.	65	2 557	0	87	2 709
2010.	62	2 576	0	81	2 719
Változás (% , 2010/2006.)	-7,5%	26,9%		-33,1%	22,6%
Változás (db, 2010/2006.)	62	2 576	0	81	2 719



1. ábra: Új közforgalmú gyógyszertárak száma (2007-2010)

Bevezetés

Az egészségügyi rendszerekhez való hozzáférés egészségpolitikai jelentősége minden országban kiemelt jelentőséggel bír. Ezen belül a gyógyszerekhez / gyógyszertárakhoz való hozzáférés a közvetlen lakossági hatás miatt folyamatosan a közérdeklődés előterében található.

A rendszerváltozás óta eltelt időszakban számos esetben avatkozott be az egészségpolitikai döntéshozatal a gyógyszerekhez / gyógyszertárakhoz való hozzáférésebe. Az egyik markáns beavatkozási időszak a 2006-2008. közötti egészségügyi reform volt. A reform első lépései között jelent meg a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény („gyógyszer-gazdaságossági törvény”) [1]. A törvény markánsan átalakította gyógyszertárakhoz és a gyógyszerekhez való hozzáférés korábbi rendszerét.

Jelen elemzésünkben a „gyógyszer-gazdaságos-

sági törvény” hatását vizsgáljuk a patika alapításra, vagyis a patikák számának és forgalmának változására. Az elemzés a 2006-2010. közötti időszakot tekinteti át, ahol a 2006. évet tekintettük referencia évné, és ehhez képest vizsgáltuk a változásokat.

Fontos hangsúlyozni, hogy elemzésünk részletesen bemutatja a gyógyszertárakhoz való hozzáférés változását 2006-2010. között. Ez azonban nem azonos a gyógyszerekhez való hozzáféréssel, hiszen azt számos egyéb tényező (ártámogatási forma, támogatási kul-

cok, stb.) is erősen befolyásolja. A magyar egészségügyi rendszer felépítésének, működésének és finanszírozásának részletes bemutatása máshol elérhető [2, 3, 4, 5].

Adatok és módszerek

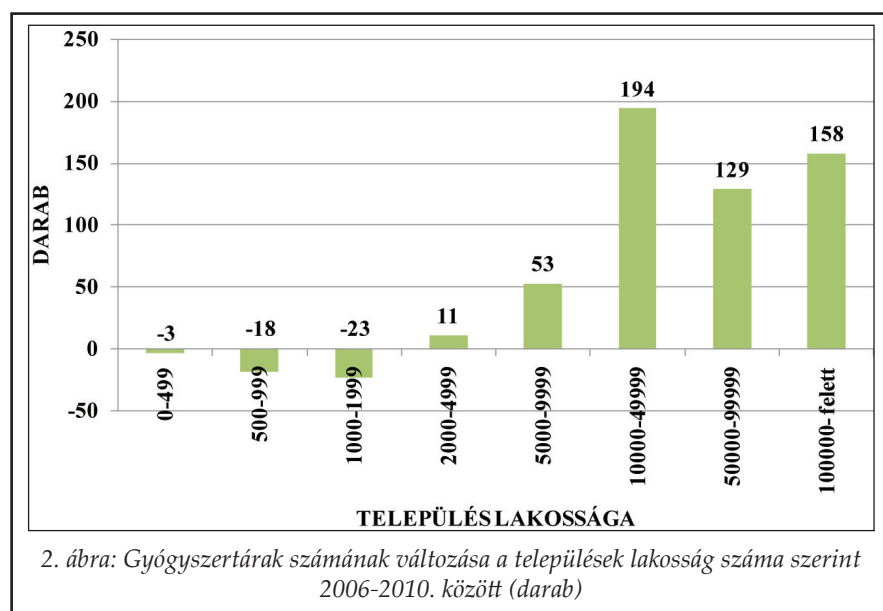
Elemzésünket az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) lakossági gyógyszerforgalmi adatbázisa alapján végeztük el. Adatkérésünket az OEP a 44-P-178/2011. számú adatszolgáltatás keretében teljesítette, többszöri és többkörös előzetes egyeztetést követően [6]. Az elemzés tehát az összes, OEP által finanszírozott gyógyszertárra kiterjed. Elemzésünk vizsgált időszaka a 2006-2010. közötti 5 év. A 2006. évet tekintettük bázisévnek, és ehhez viszonyítottuk a 2007-2010. között bekövetkezett változásokat.

A fiókgyógyszertárak számára vonatkozóan az OEP nem tudott adatot szolgáltatni, mivel ezen gyógyszertárakat nem tartja nyilván önállóan, hanem az „anyaggyógyszertár” forgalmi adatai kö-

II. táblázat

Gyógyszertárak száma és ezek változása a települések népesség nagyság szerinti csoportjaiban 2006-2010. között

Év	Település lakosság száma								Összes
	0-499	500-999	1000-1999	2000-4999	5000-9999	10000-49999	50000-99999	100000-felett	
2006.	84	90	217	364	181	523	391	368	2218
2007.	81	84	206	376	197	573	437	410	2364
2008.	80	77	201	369	209	628	490	478	2532
2009.	82	75	198	377	227	708	524	518	2709
2010.	81	72	194	375	234	717	520	526	2719
Változás (%, 2010/2006.)	-3,6%	-20,0%	-10,6%	3,0%	29,3%	37,1%	33,0%	42,9%	22,6%
Változás (db, 2010/2006.)	81	72	194	375	234	717	520	526	2719



Első lépésben meghatároztuk a patikák számának változását országos és megyei szinteken (I. táblázat, 1. ábra). Ezt követően a patikák számának változását elemeztük a település népesség nagysága szerint (II. táblázat). A patikák számának változását abszolút értékben (2. ábra) és százalékos arányban (3. ábra) egyaránt vizsgáltuk.

A tanulmányban a következő indikátorokat használtuk. A gyógyszertárak típusait intézeti, közforgalmú, fiók és kézi bontásban elemeztük, az adatbázis adta korlátok között.

A településeket népesség nagyság (0-499, 500-999, 1000-1999, 2000-4999, 5000-9999, 10.000-49.999, 50.000-99.999, 100.000-felett) alapján kategorizáltuk.

Fontos hangsúlyozni, hogy elemzésünk részleteiben bemutatja a gyógyszertárakhoz való hozzáférés változását 2006-2010. között. Ez azonban nem azonos a gyógyszerekhez való hozzáféréssel, hiszen azt számos egyéb tényező (ártámogatási forma, támogatási kulcsok, stb.) is erősen befolyásolja.

Eredmények

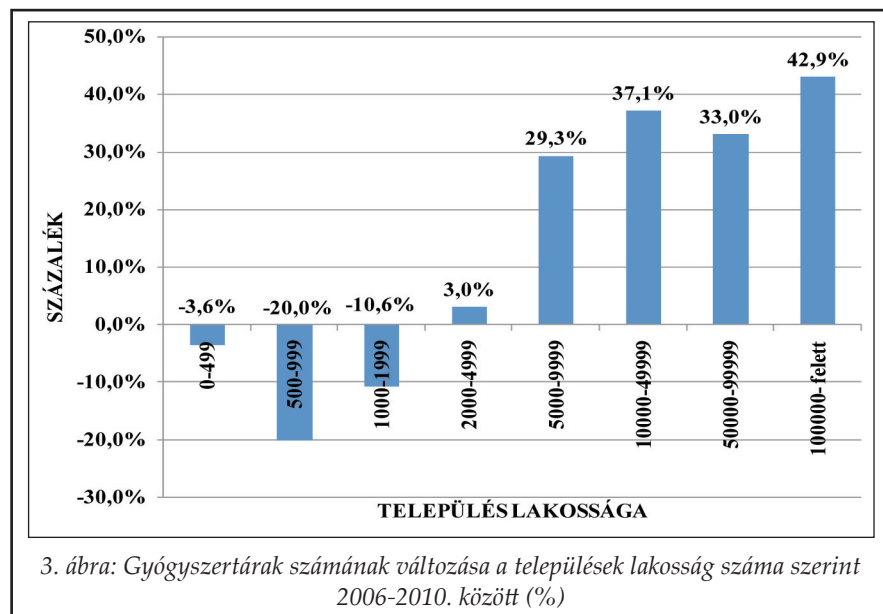
Patikák számának változása országos és megyei szinteken

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatai alapján a közforgalmú gyógyszertárak száma a 2006-os 2030-ról 2010-re 2576-ra, vagyis 546 patiká-

zött szerepelteti. Az intézeti gyógyszertárak közül azok kerültek be az elemzésbe, amelyek lakossági gyógyszerellátást is nyújtottak.

A gyógyszertárak számának meghatározása az új gyógyszertárak alapítása és egyes régi gyógyszertárak bezárása miatt dinamikus változó szám. Az OEP adatokban (pl. I. táblázat) az egyes éveknél valamennyi, abban az évben érvényes OEP szerződéssel rendelkező és TB támogatásban részesülő gyógyszertár szerepel, akkor is, ha csak néhány hónapig működött.

A gyógyszerforgalmi adatokat a patika helye szerinti megyék alapján elemeztük, nem a beteg lakhelye alapján. Itt ugyanis a patikához való hozzáférés változása állt elemzésünk középpontjában, ezért a patika lokalizációt tekintettük elsődleges kérdésnek.



val (26,9%-kal) nőtt. Ugyanezen időszak alatt az intézeti gyógyszertárak száma 7,5%-kal, 67-ről 62-re csökkent, míg a kézi gyógyszertárak száma 33,1%-kal, 121-ről 81-re csökkent. Összességében tehát a patikák száma a 2006-os 2218-ról 2010-re 2719-re, 22,6 %-kal (501 darabbal) nőtt (I. táblázat).

A fiókgyógyszertárak számára vonatkozóan az OEP nem tudott adatot szolgáltatni, mivel ezen gyógyszertárakat nem tartja nyilván önállóan, hanem az „anyaggyógyszertár” forgalmi adatai között szerepelteti.

Ezen belül a közforgalmú gyógyszertárak számának változása látható megyei bontásban az 1. ábrán. A legnagyobb számú gyógyszertár Budapesten (105 darab) és Pest megyében nyílt (70 darab), míg a legkevesebb Nógrád (5 darab) és Heves (9 darab) megyékben.

Patikák számának változása a település népesség nagysága szerint

2006-2010. között a gyógyszertárak számának változása nem csupán országos szinten vagy megyei bontásban volt érdekes, hanem a települések népesség nagysága szerint is. Mint korábban említettük, az OEP – hasonlóan a szokásos gyógyszerforgalmi adatokhoz – patikai adatokat sem adott ki kistérségi szinten. Így a település népesség nagyság szerinti adatokból lehet következtetéseket levonni a településszerkezet szerinti változásokról.

A 0-499, 500-999 és az 1000-1999 lakosságszámú települések esetében csökkent a patikák száma (-3 darab, -3,6%; -18 darab, -20,0%; -23 darab, -10,6%).

A 2000-4999 lakosságszámú településeken eny-

he emelkedés volt a patikák számában (+11 darab, +3,0%).

Az 5000-9999 lakosságszám esetén +53 darab (+29,3%), a 10.000-49.999 lakosságszám esetén +194 darab (+37,1%), az 50.000-99.999 lakosságszám esetén +129 darab (+33,0%), míg a 100.000 lakos feletti településeken +158 darab (42,9%) emelkedés volt a patikák számában.

A 2000-4999 lakosságszámú településeket tekinthetjük egyensúlyi helyzetnek, ahol az enyhe patikasám emelkedés megjelenik. Ezen lakosságszám alatt egyértelműen csökkent, míg felette jelentősen

nőtt a gyógyszertárak száma. A 10.000-49.999 lakosságszámú településeken 194, az 50.000-99.999 lakosságszámú településeken 129, míg a 100.000 lakosnál nagyobb településeken 158 új patikát alapítottak (2. ábra). Ez azt jelenti, hogy ezeken a településeken akár 33-42 %-kal is nőtt a patikák száma (3. ábra).

Megbeszélés

Elemzésünkben megvizsgáltuk az ún. „gyógyszer-gazdaságossági törvény” hatását a patikák számára. Arra a következtetésre jutottunk, hogy törvény hatására 2007-2010. között jelentősen emelkedett a gyógyszertárak száma Magyarországon. Ezen emelkedés azonban igen egyenetlen volt: a kisebb lakosságszámú településeken csökkent, míg a nagyvárosokban jelentősen nőtt a patikák száma, ezzel együtt a hozzáférés a gyógyszertárakhoz.

A GKI-EKI korábbi 2010-es, hasonló témában, de más módszertannal készült tanulmánya szintén arra a következtetésre jutott, hogy a lakosság gyógyszerhez való hozzájutása elsősorban a nagyvárosokban lett egyszerűbb, míg a kistelepüléseké lényegében nem változott [7]. Ugyancsak fontos következtetése a GKI-EKI tanulmánynak, hogy a gyógyszer-kiskereskedelem jövedelmezősége a vizsgált időszak alatt jelentősen romlott.

Bevezetésre kerültek egyéb technikák is a gyógyszerforgalmazás szélesítésére. A 2006-2008. közötti egészségpolitikai vezetés például a gyógyszerárakon kívüli gyógyszerforgalmazást is favori-

zálta, azonban – ahogy azt a Kormány J. 1323. sz. jelentése is megfogalmazta – ez sem oldotta meg a kistéleplések gyógyszerellátási gondjait [8].

Tekintettel arra, hogy a patika alapítás liberalizációjának indulásával egyidőben (2006/2007) a gyógyszerkasszából jelentős forráskivonás történt [9], az intézkedések egészségpolitikai hatásának eredője erősen kétséges. Hiszen alapvetően egy csökkenő piacon kellett lényegesen nagyobb számú patikai és patikán kívüli versenyzőnek jól működnie. A gyógyszerárak finanszírozása, működtetése visszatérő témája az egészségpolitikának [10, 11].

Elemzésünk korlátai között megemlíthjük az áttekintett időhorizontot (2006-2010), hiszen 2006. előtt is voltak komoly változások, mind a jogszabályi környezetet, mind a patikák számát illetően, azonban elemzésünk csak a 2006-2010. közötti időszakra fókuszált. Elsősorban amiatt, mert a patikai rendszert érintő változások a gyógyszer-gazdaságossági törvényben halmozódtak, és ez jelenti elemzésünk fókuszát. A fiókgyógyszertárak beazonosítása (számuk, forgalmi adataik stb.) az OEP adatbázis alapján nem volt megoldható, mivel gyógyszerforgalmi adataik az „anyaggyógyszertárak” forgalmi adatai között kerül feltüntetésre és külön nem válogatható le. A kézi gyógyszerárak esetében is az OEP szerződés megléte jelentette a beválasztási kritériumot. További korlát volt az elemzés mélysége, mivel az elemzés néhány ponton adatvédelmi szempontok miatt az eredeti tervekhez képest csökkentett mélységben valósult meg. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztártól a vonatkozó jogszabályi rendelkezések szerinti mélységben kaptuk meg az adatokat, ami

néhány elemzési pont (pl. kistérségi elemzés) kivételét nem tette lehetővé.

Összességében elmondható, hogy a patikaalapítás liberalizációja erősen korlátozottan váltotta be a hozzá fűzött reményeket.

Köszönetnyilvánítás

A tanulmány a Richter Gedeon Nyrt. támogatásával készült.

IRODALOM

1. 2006. évi XCVIII. törvény a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati-segédesszék-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól. Magyar Közlöny 2006/146 (XI. 29.)
2. Boncz I, Sebestyén A.: *Lancet*, 368(9539), 917-918 (2006).
3. Boncz I, Nagy J, Sebestyén A, Korosi L.: *Eur J Health Econ* 5(3), 252-258 (2004).
4. Gulacsi L, Boncz I, Drummond M.: *Int J Technol Assess Health Care*, 20(3), 337-341 (2004).
5. Gaal P, Szigeti S, Csere M, Gaskins M, Panteli D.: *Health Syst Transit*. 13(5), 1-266 (2011).
6. Országos Egészségbiztosítási Pénztár. 44-P-178/2011. számú adatszolgáltatás. 2011. április 14.
7. GKI-EKI Egészségügykutató Intézet Kft. A patikaliberalizáció hatása a gyógyszerfogyasztókra. (Szerk.: Benyó B., Molnár L.) 2010.
8. Magyar Köztársaság Kormánya. J/1323. számú Jelentés a közforgalmú gyógyszerárak létesítésére vonatkozó, a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászati-segédesszék-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvényben foglalt szabályok gyakorlati megvalósulásáról, a szabályozás elvárt és tényleges hatásainak összevetéséről. Budapest, 2010. október
9. Boncz I, Donka-Verebes É, Oberfrank F.: *Value Health*; 14(7), A459 (2011).
10. Nagy Zs, Zalai K.: *Gyógyszerészi Hírlap*. 12(4), 2-5 (2001).
11. Kerekes Cs.: *Gyógyszerészet*. 42(5), 18-20 (1998).

Érkezett: 2013. január 29.

