

Il ruolo del paziente nell'aderenza alla terapia ipolipemizzante

Manuela Casula¹, Elena Tragni¹, Alberico Luigi Catapano^{1,2}

¹Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano

²IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)

PAROLE CHIAVE

Hyperlipidemia/drug therapy
Medication Adherence
Patient Preference
Health Behavior

Abstract

Despite the widespread prescription of highly effective lipid-lowering medications (as the HMG-CoA reductase inhibitors, or statins), a large portion of the population has lipid levels higher than the recommended goals. Treatment failure have been attributed to a variety of causes, but the most important is likely to be poor adherence to therapy, as irregular or interrupted intake, and the high frequency of discontinuation or lack of persistence.

Adherence is a multidimensional phenomenon determined by the interplay of patient factors, physician factors, and health care system factors. Patients' knowledge and beliefs about their illness, motivation to manage it, confidence in their ability to engage in illness-management behaviors, and expectations regarding the outcome of treatment and the consequences of poor adherence interact to influence adherence behavior. Patient-related factors account for the largest incremental explanatory power in predicting adherence.

This article provides an overview of this critical issue, focusing on patient role in determining adherence level to lipid-lowering therapy.

Il fallimento nel raggiungimento dell'obiettivo terapeutico di un trattamento farmacologico è stato attribuito a una varietà di cause, ma forse la più rilevante è rappresentata dalla scarsa aderenza alla terapia.

Alti livelli di colesterolo aumentano il rischio di malattie cardiache e ictus e nel mondo un terzo delle cardiopatie ischemiche è attribuibile al colesterolo alto. Nel complesso, l'ipercolesterolemia è ritenuta responsabile di 2,6 milioni di decessi (4,5% del totale) [1]. Nonostante la prescrizione diffusa di terapie ipolipemizzanti altamente efficaci (come gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, o statine), gran parte della popolazione ha livelli di colesterolo LDL più elevati rispetto ai target consigliati [2, 3]. Il fallimento nel raggiungimento del target lipidico è stato attribuito a una varietà di cause, ma forse la più rilevante è rappresentata dalla scarsa aderenza al trattamento [4, 5]. La gestione di una condizione asintomatica come la dislipidemia rappresenta infatti una sfida complessa per assicurare l'aderenza ottimale alla terapia [6]. D'altra parte, poiché i risultati sono direttamente correlati all'approccio alla terapia da parte del paziente, quando i target clinici non sono raggiunti l'aderenza deve essere il primo fattore valutato dal medico.

Aderenza: definizioni e determinanti

Diversi autori hanno misurato l'aderenza, la compliance e la persistenza alla terapia; tuttavia, la terminologia e la metodologia utilizzata per la loro misurazione varia notevolmente tra gli studi.

L'aderenza è un fenomeno multidimensionale [10] determinato dall'interazione di diversi fattori (**Figura 1**).

I predittori correlati al paziente hanno dimostrato essere maggiormente esplicativi nel predire il livello di aderenza [11]. Questi fattori comprendono risorse, conoscenze, atteggiamenti, credenze, percezioni e aspettative. Nei pazienti, la conoscenza della malattia, la motivazione nel curarla, la fiducia nella propria capacità di impegnarsi

Corrispondenza: Dr Manuela Casula, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133 Milano, E-mail: sefap@unimi.it

Le definizioni di aderenza

“La misura in cui il comportamento del paziente incontra le raccomandazioni concordate con il medico prescrittore”.

(*“The extent to which the patient's behaviour matches agreed recommendations from the prescriber”*) [7].

“Il grado con il quale il comportamento di un soggetto - assumere un farmaco, seguire una dieta e/o modificare il proprio stile di vita - corrisponde a quanto concordato con l'operatore sanitario”.

(*“The extent to which a person's behavior - taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes - corresponds with agreed recommendations from a health care provider”*) [8].

“I termini *compliance* o *adherence* definiscono il grado con cui il paziente agisce in accordo alle indicazioni mediche riguardanti tempistiche e dosi di assunzione della terapia. Il termine *persistence* definisce il tempo dall'inizio del trattamento alla sua interruzione”.

(*“The terms compliance or adherence define the extent to which a patient acts in accordance with the prescribed interval and dose of a dosing regimen. Persistence defines the duration of time from initiation to discontinuation of therapy”*) [9].

Le ragioni più comuni della sospensione della terapia con statine sono l'insorgenza di effetti avversi, la convinzione della non necessità del trattamento, la preoccupazione di sviluppare effetti avversi, le indicazioni del medico, la preferenza di dieta ed esercizio fisico alla farmacoterapia e la paura di assumere troppi farmaci.

nella terapia, le aspettative circa l'esito del trattamento e le conseguenze di una scarsa aderenza interagiscono nell'influenzare l'aderenza stessa.

Alcuni autori distinguono una non aderenza involontaria e una non aderenza intenzionale [12, 13]. La non aderenza involontaria è determinata da fattori associati alla capacità dei pazienti di assumere i medicinali prescritti (ad esempio, difficoltà manuali o dimenticanze); al contrario, la non aderenza intenzionale è associata a conoscenza e credenze circa l'assunzione di farmaci: si tratta di una decisione consapevole da parte del paziente.

Uno studio su pazienti trattati con statine [14] ha mostrato che le ragioni più comuni riferite dai pazienti per la sospensione della terapia con statine sono: insorgenza di effetti avversi (42,2%), convinzione della non necessità del trattamento (14,0%), preoccupazione di sviluppare effetti avversi (12,7%), indicazione del medico (8,5%),

Figura 1 Le cinque dimensioni dell'aderenza.



preferenza di dieta ed esercizio fisico alla farmacoterapia (8,5%), paura di assumere troppi farmaci (4,2%). Nello studio, gli utilizzatori che sospendevano la cura, rispetto a quelli che la continuavano, ritenevano che le statine fornissero benefici limitati o poco certi (81,7% vs 46,8%). I pazienti che continuavano il trattamento erano più informati, sapevano che la terapia con statine doveva essere proseguita a lungo termine (11,3 vs 2,3%) e ne comprendevano i benefici (72,5% vs 57,7%). Per quanto riguarda i rapporti con gli operatori sanitari, i pazienti che continuavano il trattamento si affidavano maggiormente a chi prescriveva loro la cura (95,3% vs 80,3%), giudicandolo adeguatamente competente per rispondere alle loro domande (94,2% vs 75,9%). Inoltre, i pazienti persistenti, rispetto a chi sospendeva la terapia, più spesso avevano avuto informazioni chiare e comprensibili sul farmaco prescritto (83,7% vs 64,8%).

Mancata percezione del rischio per la salute legato alla malattia e della necessità di un trattamento

La percezione personale dell'esigenza di un trattamento è influenzata da sintomi, aspettative, esperienze e comprensione del rischio per la salute [15]. Secondo l'*Health Belief Model*, [16] i pazienti che percepiscono la necessità della cura sono effettivamente più propensi ad assumere i farmaci consigliati. Un ostacolo comunemente riportato all'aderenza alla terapia è la mancanza da parte del paziente della percezione del rischio per la propria salute e della fiducia nell'efficacia della cura: poiché gli elevati livelli di colesterolo non causano sintomi, i pazienti ipercolesterolemici non avvertono cambiamenti nelle loro condizioni di salute e più difficilmente comprendono la necessità di una correzione farmacologica [17]. Nello studio di Avorn et al. [18], uno dei motivi più comuni di interruzione era rappresentato dalla perplessità dei pazienti circa la necessità di trattamento (32%). La maggior parte dei pazienti riteneva che avere un alto livello di colesterolo non fosse sicuro, ma molti hanno messo in dubbio la necessità di essere trattati con statine: alcuni consideravano i propri livelli di colesterolo sufficientemente vicini al target, altri esprimevano la preferenza per un controllo lipidico mediante modifiche dello stile di vita, come l'esercizio fisico e la dieta, o tramite l'impiego di terapie alternative [19]. La scarsa convinzione del paziente è aggravata dal fatto che il medico tende a sovrastimare la comprensione dell'impatto della gestione dei fattori di rischio cardiovascolare sullo stato di salute. Ad esempio, in uno studio che ha esaminato la percezione degli eventi coronarici (*Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment REACT study*) [20] è risultato che il 92% dei medici riteneva che i propri pazienti fossero a conoscenza del fatto che alti livelli di colesterolo fossero associati a malattia cardiovascolare, mentre solo il 51% dei pazienti sapeva che l'ipercolesterolemia è associata a coronaropatie [21]. Inoltre, solo il 45% dei cittadini intervistati era consapevole che gli eventi coronarici sono la principale causa di morte loro Paese.

Da queste evidenze si può ipotizzare che l'aderenza risulti migliore quando il paziente accetta la gravità delle sue condizioni patologiche, si fida del medico curante e crede nell'efficacia del trattamento raccomandato [22, 23]. In base a ciò, si potrebbe sostenere che una condizione di rischio più elevato debba essere caratterizzata da maggiori livelli di aderenza. In effetti, Blenner et al. [24] hanno rilevato che comorbidità cardiovascolari (rivascolarizzazione, insufficienza cardiaca congestizia) e una storia di ictus erano importanti fattori predittivi di aderenza. In un'analisi su nuovi utilizzatori di statine [25], è stato trovato un aumento significativo del tasso di sospensione tra i pazienti in prevenzione primaria rispetto a quelli in prevenzione secondaria, indicando maggiori livelli di aderenza nei soggetti con più probabilità di trarre beneficio dalla terapia. Questi dati sono in accordo con altri studi che dimostrano che i pazienti hanno maggiori probabilità di essere aderenti dopo aver sperimentato gravi complicazioni dovute a eventi cardiovascolari, probabilmente grazie a una percezione maggiore dell'importanza di gestire i propri fattori di rischio [18, 26]. Tuttavia, sono stati riportati bassi livelli di aderenza in individui con documentata malattia coronarica [25], evidenza particolarmente deludente data la maggiore probabilità di *outcome* negativi in questo gruppo ad alto rischio. Un'analisi retrospettiva su oltre 200.000 canadesi [27] ha dimostrato che il 53,8% dei pazienti aveva un periodo di non-aderenza alle statine della durata di almeno 90 giorni, tuttavia alcune condizioni favorivano una ripresa della terapia. L'evento più influente era un nuovo infarto miocardico, che aumentava di 12

La mancata percezione del rischio per la propria salute e la scarsa fiducia nell'efficacia della cura da parte del paziente possono influenzarne fortemente l'aderenza alla terapia: poiché l'ipercolesterolemia è per lo più asintomatica, i pazienti non avvertono cambiamenti nelle loro condizioni di salute e più difficilmente comprendono la necessità di una correzione farmacologica.

volte la probabilità di ritorno in trattamento. Una visita medica rendeva questa eventualità 2,9 volte più probabile, mentre una visita dal medico prescrittore della prima statina aumentava la probabilità di 6 volte, sottolineando l'importanza nell'aderenza al trattamento del rapporto medico-paziente.

Perplessità e preoccupazioni nei confronti della terapia

L'aderenza alla terapia è correlata al modo in cui ogni individuo pesa i benefici percepiti (necessità della terapia) contro i rischi percepiti (timore di effetti avversi) [15]. Le preoccupazioni sulla terapia in genere riguardano gli effetti collaterali e gli eventuali cambiamenti dello stile di vita e possono derivare da convinzioni sugli effetti a lungo termine della terapia e sulla dipendenza ai farmaci. Esse sono spesso legate a visioni negative sui farmaci in generale [28]. Una ricerca [29] indica infatti che è diffusa una visione abbastanza negativa dei farmaci, percepiti in genere come sostanze nocive e sovrautilizzate dai medici.

In un sondaggio a pazienti, Horn et al [15] hanno rilevato che nonostante una diffusa convinzione della necessità del farmaco per mantenere un buono stato di salute, un terzo degli intervistati mostrava forti preoccupazioni circa i potenziali effetti avversi, e queste erano associate a una minore aderenza. Un'indagine condotta nel 2007 [14] ha confermato che i pazienti preoccupati per gli effetti avversi delle statine, o incerti circa i benefici, hanno più probabilità di sospendere la terapia. In uno studio di Fung et al. [19], molti partecipanti hanno espresso perplessità circa potenziali effetti a lungo termine delle statine e queste rappresentavano la prima ragione per cui la cura veniva sospesa. In un'analisi condotta da Reaume et al. [30], è stato valutato il periodo immediatamente successivo al ritiro dal mercato di cerivastatina per problemi di sicurezza ed è stato rilevato che, tra pazienti in prevenzione secondaria, c'erano cali temporanei di utilizzo di tutte le statine, ma non di uso dei beta bloccanti e degli ACE inibitori, e i cali indicavano che le preoccupazioni erano specifiche per quella classe di farmaci e probabilmente influenzate dalla pubblicità contro cerivastatina.

Complessità della terapia

Le statine sono uno dei trattamenti più efficaci in medicina, tuttavia rimangono varie controversie su quali pazienti dovrebbero essere curati e a quali dosi. L'approccio terapeutico maggiormente raccomandato è per livelli di colesterolo LDL (strategia *treat-to-target*): il trattamento inizia a basse dosi e viene titolato per il raggiungimento di livelli specifici di LDL [31]. Molti hanno contestato questo approccio, sottolineandone un potenziale limite: il raddoppio della dose di statine può incrementare il rischio di mialgia e di aumento degli enzimi epatici e muscolari, con possibili problemi di sicurezza e tollerabilità [32, 33]. L'alternativa [34, 35] è scegliere la dose iniziale di statine secondo il livello basale di LDL del paziente, il profilo di rischio cardiovascolare totale e la riduzione percentuale necessaria per raggiungere l'obiettivo del trattamento. Questa strategia riduce il numero delle visite e dei test di laboratorio necessari nel processo di titolazione, aumenta la *compliance* e la convenienza per il paziente e minimizza i costi di gestione.

Poiché molti pazienti hanno condizioni croniche multiple, i regimi terapeutici spesso implicano più farmaci e frequenti somministrazioni giornaliere. Tale complessità può minare l'efficacia della gestione della malattia cronica. La polifarmacia è comune nei pazienti a rischio di malattie cardiovascolari, a causa dell'eziologia multifattoriale della malattia. Inoltre, questi pazienti possono avere una o più comorbilità che necessitano di trattamenti aggiuntivi. Un ampio studio di coorte [36] ha mostrato l'enorme complessità che caratterizza il trattamento dei pazienti con malattie cardiovascolari: in un periodo di 3 mesi, i pazienti ricevevano prescrizioni per 11 farmaci in media, e il 10% era trattato con 23 o più principi attivi [36].

È stato suggerito che la politerapia può avere un effetto negativo sull'aderenza, poiché i pazienti non comprendono la complessità del loro regime terapeutico e/o hanno problemi di organizzazione del loro programma giornaliero di assunzione di farmaci [37]. In un'indagine telefonica condotta da Gialamas et al. [38], tutti i pazienti si mostravano convinti dell'importanza della terapia, ma oltre la metà riferiva di dimenticare di assumere i farmaci e circa un quarto aveva intenzionalmente saltato una dose o sospe-

Poiché molti pazienti in prevenzione cardiovascolare sono caratterizzati da condizioni croniche multiple, i regimi terapeutici spesso implicano più farmaci e frequenti somministrazioni giornaliere. Tale complessità può minare l'efficacia della gestione della malattia cronica.

so la terapia per un certo periodo. Chapman et al. [39] hanno rilevato bassi livelli di aderenza alle terapie ipolipemizzante e antipertensiva in pazienti che assumevano un numero elevato di altri farmaci, un risultato in linea con i miglioramenti nell'aderenza osservati con l'utilizzo di forme farmaceutiche a combinazioni fisse [40].

Al contrario, studi precedenti sulle prescrizioni hanno rilevato che i pazienti trattati con un maggior numero di farmaci concomitanti erano più aderenti alla terapia con statine [41]. Gli autori hanno suggerito che probabilmente i pazienti in trattamento con diversi medicinali si sentono più vulnerabili alle conseguenze della malattia e quindi possono essere maggiormente aderenti ai farmaci prescritti rispetto ai pazienti sani. Una spiegazione della discordanza tra i risultati può consistere nel fatto che l'aderenza alla terapia con statine migliori con l'aumentare del carico dei farmaci solo fino a una certa soglia [42]. Inoltre, i pazienti con il maggior numero di prescrizioni possono essere significativamente più malati e il carico delle patologie può ridurre l'aderenza farmaci. In una recente metanalisi [43], gli autori non hanno trovato alcun modello chiaro di associazione tra il numero totale di farmaci assunti dai singoli pazienti e la loro aderenza alle statine. C'era uno stretto rapporto tra il numero crescente di farmaci non cardiovascolari e la bassa aderenza alle statine. Al contrario, un numero crescente di farmaci cardiovascolari era associato a una maggiore aderenza alla terapia con statine.

In aggiunta alla politerapia, altri fattori possono contribuire ad aumentare la complessità del regime terapeutico di un paziente e quindi influenzare negativamente l'aderenza. I pazienti interagiscono con i medici per la prescrizione dei farmaci e si recano in farmacia per ritirare quanto prescritto: di conseguenza, a parità di numero di farmaci e di gravità della malattia, i pazienti che si recano più volte in farmacia per acquistare i farmaci o i pazienti cui diversi medici hanno prescritto farmaci e che si recano in diverse farmacie per l'acquisto possono avere una maggiore difficoltà nel seguire il regime farmaceutico come è stato loro indicato. Lo studio di coorte condotto da Choudhry [36] ha dimostrato che questi pazienti erano sostanzialmente meno aderenti alla terapia prescritta.

Assenza di efficacia della terapia

In molti Paesi, l'iniziale terapia ipolipemizzante è dominata dalla monoterapia con statine a basso/medio dosaggio e comprende raramente farmaci aggiuntivi. Queste dosi spesso non sono in linea con il profilo di rischio cardiovascolare al basale di ogni paziente e con il target del colesterolo LDL. L'uso di dosi inadeguate è generalmente una delle cause del mancato raggiungimento degli obiettivi di colesterolo LDL [44]. Inoltre, la maggior parte dei pazienti continuano a essere trattati con le dosi iniziali, nonostante il non raggiungimento del target, un fenomeno noto come "inerzia clinica" [45]. Nell'indagine LIPI-WATCH [46], il 77% dei pazienti era mantenuto alla dose iniziale, pur non avendo raggiunto il target [46]. In un altro studio [47], l'88% dei pazienti che non avevano raggiunto il target di LDL era mantenuto alla stessa dose di statine per almeno 1 anno e solo il 3% era in trattamento con la dose massima.

Riconoscendo l'importanza dell'aderenza a lungo termine alla terapia ipolipemizzante, le linee guida [31, 48] raccomandano che i pazienti tornino per una nuova valutazione a 6-8 settimane dall'inizio della terapia e dopo ogni aggiustamento del dosaggio, e ogni 4-6 mesi una volta che i target di trattamento sono stati raggiunti. Benner et al. [49] hanno ipotizzato che i risultati favorevoli durante le prime settimane di terapia possano essere una componente importante dell'efficacia complessiva, promuovendo l'aderenza a lungo termine. Per verificare questa ipotesi, è stato condotto uno studio retrospettivo di coorte di tre anni in un gruppo di nuovi utilizzatori di statine, osservando che i pazienti con variazioni più piccole di colesterolo LDL avevano tassi più bassi di aderenza nel tempo. In un'altra analisi [26] è stato osservato che, anche se ictus pregressi, insufficienza cardiaca cronica, diabete e ipertensione potevano predire una migliore persistenza, i pazienti che avevano sperimentato un infarto miocardico dopo l'inizio della terapia con statine avevano significativamente meno probabilità di continuare il trattamento dopo l'evento, forse perché percepivano il farmaco come inefficace.

Effetti avversi della terapia

Gli eventi avversi muscolari associati alla terapia con statine sono più frequenti di quanto rilevato nei trial clinici e sono spesso causa di abbandono precoce della terapia.

Gli effetti collaterali delle statine sperimentati dai pazienti sono una causa importante di non aderenza al trattamento. Una recente analisi delle reazioni avverse causate dalle statine e riportate alla FDA ha indicato l'insorgenza di mialgia o rhabdmiolisi, un aumento del livello di creatina fosfochinasi e altre comuni reazioni avverse muscolari, come astenia, dolore toracico, dolore alle estremità, spasmi, debolezza muscolare, miosite e miopatia [50]. I sintomi muscolari associati alla terapia con statine nella pratica clinica sono più frequenti rispetto a quanto rilevato nei trial clinici e hanno un impatto rilevante sulla vita dei pazienti [51, 52]. In uno studio osservazionale di pazienti con dislipidemia trattati con alte dosi di statine [53], questi sintomi sono stati segnalati dal 10,5% dei pazienti, di cui il 19,8% ha interrotto la terapia e il 16,7% ha richiesto una riduzione della dose. In un'ampia *survey* francese [51], i sintomi muscolari sono stati riportati dal 10% dei pazienti trattati con statine e sono stati causa di sospensione del trattamento nel 30% dei pazienti sintomatici.

In un'indagine condotta da Cohen et al. [54], gli effetti collaterali muscolari insorti durante l'assunzione di una statina erano segnalati dal 29% di tutti i partecipanti: il 25% tra gli utilizzatori attuali e il 60% tra gli ex utilizzatori. Il 62% di questi aveva sospeso la terapia a causa degli effetti collaterali, il 17% a causa dei costi e il 12% per la mancanza di efficacia. Circa un terzo di coloro che avevano interrotto la statina a causa degli effetti collaterali muscolari lo aveva fatto senza consultare il medico.

Costi

Il costo dei farmaci rimane una causa controversa di non aderenza. La più ampia analisi sul costo dei farmaci e sull'aderenza ha rilevato che in 132 studi un aumento del *cost sharing* era associato a tassi inferiori di trattamento farmacologico, peggiore aderenza e sospensioni di terapia più frequenti [55]. Gli autori hanno trovato che l'uso di farmaci diminuiva del 2-6% per ogni 10% di incremento del *cost sharing*. L'analisi condotta da Ellis et al. [25] ha evidenziato che il livello di *copayment* (partecipazione alla spesa) del paziente è un fattore indipendente nel determinare la sospensione della statina. Uno studio finlandese [56] ha valutato l'aderenza ai trattamenti in base al costo, confrontando i tassi di sospensione di atorvastatina con simvastatina generica, introdotta nel 2003. Nel primo anno dopo la messa in commercio del generico, non vi erano differenze nei tassi di interruzione; tuttavia, 2 anni più tardi, i pazienti che avevano iniziato ad assumere simvastatina erano per il 20% meno propensi a sospendere la terapia. È interessante notare che, quando i *copayment* dei pazienti erano rimborsati, questa differenza nei tassi di interruzione di trattamento scompariva nuovamente.

La relazione medico-paziente

L'aderenza è stata definita come "la partecipazione attiva, volontaria e collaborativa del paziente in un modello di comportamento, appropriato per sé e per il suo medico, allo scopo di produrre un risultato terapeutico" [57]. Osterberg [58] ha riferito che la parola "aderenza" è preferita da molti operatori sanitari, perché "*compliance*" suggerisce che il paziente sia un soggetto passivo che esegue gli ordini del medico e che il piano di trattamento non si basi su una alleanza terapeutica, un accordo tra il paziente e il medico.

Sebbene la maggior parte dei pazienti sia in grado di identificare le cause dell'iperlipidemia, molti di essi non comprendono i meccanismi di azione del trattamento ipolipemizzante. È possibile che queste lacune siano dovute soprattutto alla mancanza di istruzione adeguata da parte del medico, piuttosto che da una scarsa capacità intrinseca di comprensione del paziente.

Due problemi rilevanti nel rapporto medico-paziente sono l'insoddisfazione del paziente nei confronti della comunicazione col proprio medico e il mancato rispetto da parte del paziente delle indicazioni terapeutiche fornite dal medico [4, 59]. Alcuni studi hanno dimostrato che la qualità della comunicazione clinica è correlata a risultati positivi. La *concordance* tra medico e paziente nell'individuazione della natura e della gravità del problema clinico è correlata al miglioramento e alla risoluzione del problema, e una maggiore partecipazione del paziente nella relazione migliora la soddisfazione, la *compliance* e l'esito del trattamento.

Due problemi rilevanti nel rapporto medico-paziente sono l'insoddisfazione del paziente nei confronti della comunicazione col proprio medico e il mancato rispetto da parte del paziente delle indicazioni terapeutiche fornite dal medico stesso; interventi in questi ambiti si sono dimostrati in grado di migliorare gli esiti clinici della terapia.

I medici dovrebbero fornire spiegazioni chiare, verificare l'effettiva comprensione del paziente, concordare un piano di trattamento e controllare l'aderenza alla terapia [4]. Comprendere le motivazioni che portano ad un'inadeguata osservanza delle indicazioni mediche o alla sospensione della terapia è fondamentale per la progettazione di interventi efficaci.

Conclusioni

Vi sono diverse cause di non aderenza al trattamento ipolipemizzante direttamente correlate al paziente. Queste comprendono dimenticanza, atteggiamento negativo verso i farmaci, frustrazione nata da una scarsa risposta al trattamento e credenze preconcepite in materia di salute e farmaci. Inoltre, la mancata comprensione del rapporto costo-beneficio di un farmaco prescritto, la scarsa conoscenza dei benefici del trattamento e la paura di eventi avversi da farmaci possono contribuire ad ostacolare una corretta assunzione del trattamento.

Potenziare la motivazione del paziente, favorire la percezione dell'importanza dell'aderenza, rafforzare la sua fiducia e aiutarlo a migliorare la capacità di autogestione sono gli obiettivi di un intervento comportamentale adeguato, che devono essere perseguiti accanto a quelli clinici per massimizzare l'efficacia di una terapia.

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010, Geneva, Switzerland: World Health Organization. ix, 162 p.
- [2] Kuklina EV, Shaw KM and Hong Y. Vital Signs: Prevalence, Treatment, and Control of High Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol - United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR*, 2011; 60(04): 109-14.
- [3] Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009; 373(9667): 929-40.
- [4] Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P and Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*, 2001; 26(5): 331-342.
- [5] Bates TR, Connaughton VM and Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother*, 2009; 10(18): 2973-85.
- [6] Schedlbauer A, Davies P and Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 17(3): CD004371.
- [7] Barofsky I. Compliance, adherence and the therapeutic alliance: steps in the development of self-care. *Soc Sci Med*, 1978; 12(5A): 369-76.
- [8] World Health Organization., Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003, [Geneva]: World Health Organization. xv, 198 p.
- [9] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*, 2008; 11(1): 44-7.
- [10] Sabatè E, World Health Organization. Noncommunicable D and Mental Health C, Adherence to Long-term Therapies: Policy for Action: Meeting Report, 4-5 June 2001. 2001: Noncommunicable Diseases and Mental Health, World Health Organization.
- [11] Chan DC, Shrank WH, Cutler D, et al. Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care* 2010; 48(3): 196-202.
- [12] Haynes RB and Sackett DL, Compliance with therapeutic regimens. 1976, Baltimore: Johns Hopkins University Press. xiv, 293 p.
- [13] Meichenbaum D and Turk DC, Facilitating treatment adherence : a practitioner's guidebook. 1987, New York: Plenum Press. 310 p.
- [14] McGinnis B, Olson KL, Magid D, et al. Factors related to adherence to statin therapy. *Ann Pharmacother*, 2007; 41(11): 1805-11.
- [15] Horne R and Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*, 1999; 47(6): 555-67.
- [16] Janz NK and Becker MH. The Health Belief Model: a decade later. *Health Educ Q*, 1984; 11(1): 1-47.
- [17] Durack-Bown I, Giral P, d'Ivernois JF, et al. Patients' and physicians' perceptions and experience of hypercholesterolaemia: a qualitative study. *Br J Gen Pract*, 2003; 53(496): 851-57.
- [18] Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*, 1998; 279(18): 1458-62.
- [19] Fung V, Sinclair F, Wang H, et al. Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. *Perm J* 2010; 14(1): 4-10.
- [20] Hobbs FD and Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract*, 2002; 19(6): 596-604.
- [21] Erhardt L and Hobbs FD. Public perceptions of cardiovascular risk in five European countries: the react survey. *Int J Clin Pract*, 2002; 56(9): 638-44.
- [22] Ho KT, Chin KW, Ng KS, et al. The A-SACT (Achievement in Singapore of Cholesterol Targets) study in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006; 6(6): 383-91.
- [23] Bardel A, Wallander MA and Svardsudd K. Factors associated with adherence to drug therapy: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007; 63(3): 307-14.
- [24] Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, et al. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm*, 2009; 66(16): 1471-7.
- [25] Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med*, 2004; 19(6): 638-45.
- [26] Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*, 2002; 288(4): 455-61.
- [27] Brookhart MA, Patrick AR, Schneeweiss S, et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. *Arch Intern Med*, 2007; 167(8): 847-52.
- [28] Horne R, Hankins M and Jenkins R. The Satisfaction with Information about Medicines Scale (SIMS): a new measurement tool for audit and research. *Quality in Health Care*, 2001; 10(3): 135-40.

- [29] Horne R, Weinman J and Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health*, 1999; 14(1): 1-24.
- [30] Reaume KT, Erickson SR, Dorsch MP, et al. Effects of cerivastatin withdrawal on statin persistence. *Ann Pharmacother*, 2008; 42(7): 956-61.
- [31] Anonymous. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002; 106(25): 3143-421.
- [32] Maron DJ, Fazio S and Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*, 2000; 101(2): 207-13.
- [33] Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol*, 1997; 80(1): 106-7.
- [34] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004; 110(2): 227-39.
- [35] Catapano AL. Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin*, 2009; 25(2): 431-47.
- [36] Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*, 2011; 171(9): 814-22.
- [37] Munger MA, Van Tassell BW and LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *MedGenMed*, 2007; 9(3): 58.
- [38] Gialamas A, Aylward P, Vanlint S and Stocks NP. Cholesterol lowering medication - patients' knowledge, attitudes and experiences. *Aust Fam Physician*, 2011; 40(7): 519-22.
- [39] Chapman RH, Petrilla AA, Benner JS, et al. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging*, 2008; 25(10): 885-92.
- [40] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S and Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007; 120(8): 713-9.
- [41] Grant RW, O'Leary KM, Weilburg JB, et al. Impact of concurrent medication use on statin adherence and refill persistence. *Arch Intern Med*, 2004; 164(21): 2343-8.
- [42] Natarajan N, Putnam RW, Yip AM and Frail D. Family practice patients' adherence to statin medications. *Can Fam Physician*, 2007; 53(12): 2144-5.
- [43] Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2010; 44(9): 1410-21.
- [44] Pearson TA, Laurora I, Chu H and Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*, 2000; 160(4): 459-67.
- [45] Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*, 2001; 135(9): 825-34.
- [46] Muls E, De Backer G, De Bacquer D, et al. LIPI-WATCH, a Belgian/Luxembourg Survey on Achievement of European Atherosclerosis Society Lipid Goals. *Clinical Drug Investigation*, 2000; 19(3): 219-29.
- [47] Marcelino JJ and Feingold KR. Inadequate treatment with HMG-CoA reductase inhibitors by health care providers. *Am J Med*, 1996; 100(6): 605-10.
- [48] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2011; 217 (Suppl. 1): S1-44.
- [49] Benner JS, Pollack MF, Smith TW, et al. Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm*, 2005; 62(14): 1468-75.
- [50] Sakaeda T, Kadoyama K and Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *PLoS One*, 2011; 6(12): e28124.
- [51] Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P and Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: A survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012 Jun 28. [Epub ahead of print]
- [52] Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C and Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med* 2011; 78(6): 393-403.
- [53] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005; 19(6): 403-14.
- [54] Cohen JD, Brinton EA, Ito MK and Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012; 6(3): 208-15.
- [55] Goldman DP, Joyce GF and Zheng Y. Prescription drug cost sharing: associations with medication and medical utilization and spending and health. *JAMA*, 2007; 298(1): 61-9.
- [56] Helin-Salmivaara A, Korhonen MJ, Alanen T and Huupponen R. Impact of out-of-pocket expenses on discontinuation of statin therapy: a cohort study in Finland. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(1): 58-64.
- [57] Ho PM, Bryson CL and Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, 2009; 119(23): 3028-35.
- [58] Osterberg L and Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*, 2005; 353(5): 487-97.
- [59] Simpson M, Buckman R, Stewart M, et al. Doctor-patient communication: the Toronto consensus statement. *BMJ*, 1991; 303(6814): 1385-7.