

## Aderenza alla terapia: il fattore di rischio occulto

Roberta Rossini<sup>1</sup>, Nikoloz Lortkipanidze<sup>1</sup>, Giuseppe Musumeci<sup>1</sup>, Luigi Fiocca<sup>1</sup>, Elio Staffiere<sup>2</sup>, Ana Inashvili<sup>1</sup>, Antonello Gavazzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Ospedali Riuniti, Bergamo, <sup>2</sup>Servizio di Cardiologia, Clinica San Francesco, Bergamo

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11 Suppl 1): 265-285)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Roberta Rossini

Dipartimento  
Cardiovascolare  
A.O. Ospedali Riuniti  
Largo Barozzi, 1  
24128 Bergamo  
E-mail:  
roberta\_rossini@yahoo.it

*"I farmaci non funzionano nei pazienti che non li assumono".*  
(C. Everett Koop)

La mancata aderenza alla terapia rappresenta uno dei principali meccanismi di mancata efficacia della terapia farmacologica.

L'aderenza alla terapia può essere definita come "il coinvolgimento attivo, volontario e collaborativo del paziente, finalizzato a produrre un risultato terapeutico"<sup>1,2</sup>. La mancata aderenza alla terapia farmacologica è divenuto, negli ultimi anni, un problema crescente nei pazienti affetti da cardiopatia, sia per l'importante impatto epidemiologico che per le gravi conseguenze cliniche<sup>3</sup>. Il numero di pazienti che disattendono le prescrizioni terapeutiche è, purtroppo, destinato a crescere nei prossimi anni per l'innalzamento dell'età dei soggetti cardiopatici e per la sempre maggiore complessità della terapia farmacologica prescritta<sup>4</sup>. La mancata aderenza alla terapia farmacologica si è rivelata particolarmente elevata nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica e, mentre la fase più critica risulta essere quella immediatamente successiva alla dimissione, l'aderenza alla terapia continua a ridursi progressivamente negli anni. È stato documentato che, tra i pazienti dimessi dopo un infarto miocardico acuto in terapia con aspirina, statine e betabloccanti, circa il 34% dei pazienti sospende almeno 1 dei 3 farmaci ed il 12% li sospende tutti e 3 entro il primo mese dalla dimissione<sup>5</sup>. Dopo la dimissione, si assiste nel tempo ad una progressiva riduzione dell'aderenza alla terapia cardioattiva (specialmente per statine, betabloccanti ed antiaggreganti). Newby et al.<sup>6</sup> hanno riportato una scarsa aderenza alla terapia tra 6 e 12 mesi dopo la diagnosi angiografica di cardiopatia ischemica. Il 71% dei pazienti prosegue la terapia con aspirina, mentre meno della metà mantiene la terapia con betabloccanti (46%), ipolipemizzanti (44%) e solo il 21% continua la terapia con tutti e 3 i farmaci. Un

altro studio ha dimostrato che solo il 40% dei pazienti continua l'assunzione di statine 2 anni dopo l'ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta e l'aderenza risulta ancora più bassa nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica<sup>7</sup>.

È ormai accertato che la mancata aderenza alla terapia cardioattiva si associa ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità. I pazienti che non seguono nessuna terapia prescritta alla dimissione nei primi 120 giorni dopo un infarto miocardico acuto hanno un rischio di mortalità più alto dell'80%, mentre quelli che assumono solo parte della terapia prescritta presentano un rischio di mortalità del 44% più alto rispetto a quelli che seguono la terapia prescritta<sup>8</sup>. La mancata prosecuzione della terapia con statine nell'anno successivo all'ospedalizzazione si associa ad un aumento della mortalità che varia dal 12 al 25%<sup>9</sup>. Anche nella cardiopatia ischemica cronica, la mancata aderenza alla terapia cardioattiva (betabloccanti e/o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina) si associa ad un aumento significativo (10-40%) delle ospedalizzazioni per patologie cardiovascolari e ad un aumento del 50-80% del rischio di mortalità<sup>10</sup>.

La terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel ha significativamente ridotto l'incidenza di nuovi eventi ischemici dopo impianto di stent coronarici e dopo sindrome coronarica acuta senza soprassollimento del tratto ST<sup>11,12</sup>. Nonostante ciò, tale terapia non è in grado di eliminare totalmente il rischio di nuovi eventi ischemici e questo è stato attribuito spesso a fenomeni di resistenza<sup>13</sup>. È stato tuttavia dimostrato che la mancata aderenza alla terapia antiaggregante è elevata, a fronte di un'incidenza di resistenza piuttosto bassa nei pazienti che assumono regolarmente la terapia<sup>14</sup>.

Con l'avvento degli stent coronarici, ed ancora di più di quelli medicati, l'importanza all'aderenza alla terapia antiaggregante è di-

venuta ancor più determinante. La doppia terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel è di cruciale importanza nei mesi che seguono ad un'angioplastica coronarica ed una loro prematura sospensione si associa ad un rischio decisamente più alto di trombosi dello stent, evento drammatico, gravato da un'alta mortalità<sup>15</sup>. De la Torre-Hernandez et al.<sup>16</sup> e Spertus et al.<sup>17</sup> hanno dimostrato che, 1 mese dopo l'impianto di stent medicati, quasi un paziente su 7 sospende prematuramente la tienopiridina, ed il rischio di mortalità risulta di circa 9 volte superiore rispetto ai pazienti che mantengono la doppia terapia antiaggregante. Tuttavia, mentre diversi studi hanno dimostrato una stretta associazione tra sospensione prematura della terapia antiaggregante ed una prognosi sfavorevole, solo recentemente sono emerse le cause ed i predittori di tale sospensione<sup>18</sup>. In uno studio condotto su oltre 1300 pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato, interventi chirurgici, odontoiatrici e decisioni mediche in generale sono emerse come le principali cause di sospensione prematura della terapia antiaggregante<sup>18</sup>.

La terapia con statine ad alto dosaggio risulta più efficace rispetto ad un trattamento con dosaggi più bassi nel ridurre gli eventi cardiovascolari dopo una sindrome coronarica acuta<sup>19-21</sup>. Lo *switch* da un regime ad alto dosaggio ad uno moderato nei 12 mesi successivi ad una sindrome coronarica acuta si associa ad una maggiore incidenza di eventi avversi<sup>22</sup>. Anche la sospensione del trattamento con statine dopo infarto miocardico acuto si associa ad una mortalità significativamente aumentata<sup>23</sup>. Tale osservazione solleva alcune perplessità sull'attuale tendenza a ridurre in modo indiscriminato il dosaggio delle statine nei mesi successivi all'ospedalizzazione, senza considerare attentamente la situazione clinica ed il rischio cardiovascolare del singolo paziente.

Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento significativo della fragilità dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, per coesistenti comorbidità, e spesso la terapia farmacologica può determinare gravi complicanze (tra le più temibili, quelle emorragiche legate alla terapia antiaggregante). Inoltre, l'aumentata complessità, e talvolta la scarsa maneggevolezza della terapia farmacologica poco si concilia con un'ospedalizzazione sempre più breve, in cui il paziente non raggiunge la piena consapevolezza della patologia in atto ed il medico non riesce ad istruirlo in modo adeguato.

Le principali cause di mancata aderenza alla terapia possono essere suddivise in tre categorie principali: fattori socioeconomici; inefficace comunicazione; mancanza di motivazione adeguata<sup>3</sup>.

I fattori socioeconomici derivano dall'incapacità o difficoltà dei pazienti di proseguire la terapia farmacologica e sono sicuramente più rilevanti negli Stati Uniti, dove il sistema sanitario penalizza maggiormente i pazienti che non possono permettersi un'adeguata copertura assicurativa. Un'efficace comunicazione richiede istruzioni precise da fornire al paziente sulla terapia prescritta e l'impiego di una terminologia idonea a livello culturale del singolo individuo, che sia tale da poter essere compresa. Una scarsa cultura medica sta divenendo un problema crescente che poco si concilia con un'intensità di cure sempre maggiore e più complessa<sup>24</sup>. Una inadeguata comunicazione è spesso multifattoriale e dipende dal livello di alfabetizzazione

del paziente, dalla presenza di concomitanti patologie mentali e da problemi linguistici. La mancanza di motivazione spesso è legata alla mancata comprensione della gravità della malattia o del beneficio che può conferire la terapia farmacologica, e si può associare alla paura di potenziali effetti collaterali o di tossicità della terapia prescritta. In questo caso i pazienti sono peraltro in grado di comprendere le informazioni fornite dai medici e di sostenere le spese sanitarie.

La National Patient Survey ha dimostrato che i pazienti assumono con maggiore difficoltà la terapia prescritta se questa non è correlata ad un evidente beneficio clinico soggettivo<sup>3</sup>. Ad eccezione di farmaci antidolorifici, antiemetici oppure antibiotici, un gran numero di farmaci impiegati nelle patologie cardiovascolari hanno un effetto prevalentemente preventivo, che non si associa ad una riduzione significativa dei sintomi. L'impiego di agenti antiaggreganti per prevenire la trombosi dello stent, di statine ad alto dosaggio dopo una sindrome coronarica acuta oppure di agenti antipertensivi in pazienti asintomatici possono essere percepiti dal paziente come farmaci senza beneficio semplicemente perchè non fanno "sentire meglio".

Fino ad oggi le strategie finalizzate a migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica hanno prodotto un effetto molto limitato<sup>25</sup>. In generale, hanno avuto maggiore successo gli interventi focalizzati su più fronti rispetto a strategie monomodali, poiché le cause della sospensione della terapia farmacologica sono spesso multifattoriali<sup>26-31</sup>. Tuttavia, l'applicazione di tali strategie nella pratica clinica risulta complessa, data la necessità di coinvolgere diverse figure professionali e di coordinarle in un progetto comune.

Esistono alcune semplici misure che potrebbero favorire una maggiore aderenza (Tabella 1). Se la terapia viene iniziata nel corso della degenza, prima della dimissione, si aumenta la percezione da parte del paziente della relazione tra la sua patologia e la terapia farmacologica, si verifica la tollerabilità di tale terapia e si può rassicurare il paziente rispetto ad eventuali effetti indesiderati. Il periodo dell'ospedalizzazione rappresenta un momento importante di cura, ma anche un'occasione fondamentale per istruire il paziente rispetto alla sua patologia, all'importanza di assumere la terapia che gli verrà prescritta ed a misure comportamentali da adottare per modificare lo stile di vita. Da parte del cardiologo, è importante stratificare *a priori* il rischio di eventuale sospensione prematura della terapia, specie antiaggregante, prima di sottoporre il paziente ad una rivascolarizzazione percutanea. La terapia deve essere semplificata il più possibile e, specie nei pazienti ad alto rischio di prematura sospensione, è importante la prescrizione solo di farmaci che hanno un alto impatto sulla prognosi. Una particolare sensibilizzazione rispetto al-

**Tabella 1.** Strategie per migliorare l'aderenza alla terapia.

Iniziare la terapia nella fase intraospedaliera
Istruire il paziente durante l'ospedalizzazione
Stratificare il rischio di sospensione prematura della terapia farmacologica
Semplificare la terapia
Sensibilizzare gli altri specialisti ed i medici di medicina generale

l'importanza della terapia farmacologica deve, infine, essere effettuata tra tutte le figure mediche, specie nelle discipline chirurgiche, ed un'attenta valutazione sul singolo paziente deve essere fatta insieme al cardiologo prima di decidere un'eventuale sospensione farmacologica.

In conclusione, la scarsa aderenza alla terapia è un problema crescente, che non dipende solo dalla volontà del paziente, ma coinvolge anche figure mediche delle diverse discipline ed il sistema sanitario. Gli sforzi per migliorare la prognosi dei pazienti affetti da cardiopatia devono essere indirizzati non soltanto alla creazione di farmaci più potenti, ma anche (forse soprattutto) ad implementare l'aderenza alla terapia prescritta e a modificare lo stile di vita.

## Bibliografia

1. Delamater AM. Improving patient adherence. *Clin Diabetes* 2006; 24: 71-7.
2. Meichenbaum D, Turk DC. Facilitating treatment adherence: a practitioner's guidebook. New York, NY: Plenum Press, 1987.
3. Baroletti S, Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 121: 1455-8.
4. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107-16.
5. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1842-7.
6. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113: 203-12.
7. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 462-7.
8. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1028-36.
9. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177-86.
10. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155: 772-9.
11. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010, in press.
12. Berger PB, Steinhubl S. Clinical Implications of Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (PCI-CURE) Study: A US Perspective. *Circulation* 2002; 106: 2284-7.
13. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 142: 370-80.
14. Cuisset T, Cuisset T, Frere C, et al. Aspirin noncompliance is the major cause of "aspirin resistance" in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J* 2009; 157: 889-93.
15. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
16. De la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the Multicenter Spanish Registry ESTROFA (Estudio Español sobre TROMbosis de stents FARMacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 986-90.
17. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-9.
18. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2011, in press.
19. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-45.
20. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405-10.
21. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, Kostis JB, Greten H; Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 747-52.
22. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2010, in press.
23. Daskalopoulou SS, Delaney JA, Filion KB, Brophy JM, Mayo NE, Suissa S. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2083-91.
24. Oates DJ, Paasche-Orlow MK. Health literacy: communication strategies to improve patient comprehension of cardiovascular health. *Circulation* 2009; 119: 1049-51.
25. Ho MP, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-35.
26. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD000011.
27. Heneghan CJ, Glasziou P, Petra R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005025.
28. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 722-32.
29. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-79.
30. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540-50.
31. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, Tierce JC, Hazard EH. Evidence-based interventions to improve compliance with anti-hypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1441-51.