

**TERAPIA**

# ADERENZA ALLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE: PROBLEMI E POSSIBILI SOLUZIONI

## Adherence to hypolipidic therapy: problems and possible solutions

**MARIA DEL BEN, FRANCESCO BARATTA, FRANCESCO ANGELICO**

*Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari – Sapienza Università, Roma*

**SUMMARY**

Poor adherence to the treatment of chronic diseases may seriously compromise the effectiveness of therapy, characterizing itself as a critical element for the health of the population both from the point of view of quality of life and health economics. The causes of low adherence are many and can affect the patient, the doctor, and the healthcare system. Low adherence to lipid-lowering therapy is a widespread phenomenon that may strongly limit the great advantages of lipid reduction in primary and secondary cardiovascular prevention. There are numerous strategies to increase adherence to therapy. They concern the doctor and the patient. Some must be implemented at the time of prescription, others later during follow-up. Increasing therapeutic adherence can have a much greater impact on the health of the population than any other therapeutic advance.

**Key words:** *Statins, Lipid lowering therapy, Adherence to treatment.*

**Introduzione**

La moderna terapia ipolipemizzante rappresenta uno dei maggiori progressi della medicina moderna. Essa svolge un ruolo centrale nella riduzione della morbilità e della mortalità dovute alle malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari peri-

feriche. Le statine (inibitori della HMG-CoA reduttasi) rappresentano i farmaci di prima linea nella terapia ipolipemizzante, come chiaramente indicato nelle Linee guida (1.) L'efficacia della riduzione dei lipidi plasmatici è stata dimostrata nell'ambito di numerosi grandi *trial* clinici con statine condotti nel corso degli ultimi 30 anni che hanno confermato, in particolare, i benefici della riduzione del colesterolo LDL sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria (1,2). Analoga efficacia, più recentemente, è stata osservata nei *trial* clinici con la terapia ipolipemizzante di associazione con

*Indirizzo per la corrispondenza*

Maria Del Ben  
Policlinico Umberto I – I Clinica Medica,  
Viale del Policlinico 155, 00161 Roma  
E-mail: mariadelben@uniroma1.it

Ezetimibe e con inibitori del PCSK9 (1). Risultati particolarmente significativi sono stati ottenuti in prevenzione primaria nei pazienti con ipercolesterolemia familiare ed altre forme di dislipidemia su base genetica e, in prevenzione secondaria, in quelli con pregressa sindrome coronarica acuta. In entrambe le condizioni, l'impiego della terapia ipolipemizzante ha causato una riduzione significativa della morbilità e mortalità cardiovascolare. Tuttavia, l'efficacia della terapia osservata nell'ambito dei grandi trial clinici randomizzati può riflettersi in benefici "real-life" solo se è presente una buona aderenza alla terapia prescritta (3). E nel caso della terapia ipolipemizzante, l'aderenza alla terapia osservata nel mondo reale è molto più bassa rispetto a quella descritta nei trial clinici con statine sia in monoterapia che in associazione e tende a diminuire con il tempo. Sappiamo inoltre che una minore aderenza alla terapia ipolipemizzante si riflette su una minore efficacia della prevenzione cardiovascolare (4,5).

La bassa aderenza alla terapia farmacologica viene oggi riconosciuta come una delle più preoccupanti condizioni di sanità pubblica, che può riflettersi sulla morbilità, mortalità e costi per l'assistenza (3). La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico è la principale causa della poca efficacia delle terapie farmacologiche e rappresenta un aspetto critico da valutare attentamente. Si stima che dal 30 al 50% dei farmaci prescritti per le terapie a lungo termine non venga assunto in modo corretto. In particolare, nel caso delle malattie croniche, la scarsa aderenza alla terapia compromette gravemente l'efficacia del loro trattamento caratterizzandosi come un elemento critico per la salute della popolazione sia dal punto di vista della qualità della vita che dell'economia sanitaria. È pertanto importante conoscerne le cause e identificare gli interventi comportamentali ed organizzativi per

ottenere una migliore aderenza alle prescrizioni. Aumentare l'aderenza terapeutica può avere un impatto sulla salute della popolazione molto maggiore dell'introduzione di nuove terapie. È quindi fondamentale rafforzare la cultura dei pazienti e dei medici sull'importanza della buona aderenza alla terapia per il conseguimento di migliori risultati terapeutici.

### Cause della bassa aderenza alla terapia

Generalmente, l'aderenza alla terapia si valuta per mezzo della *compliance*, dell'*aderenza* e della *persistenza*. Altri termini usati occasionalmente sono l'adesione e la concordanza. Nella maggior parte degli studi sono stati definiti buoni aderenti i pazienti che assumevano almeno l'80% della dose del farmaco prescritta o che assumevano la terapia per almeno l'80% dei giorni previsti.

La *compliance* è il grado con cui un paziente, quando assume un farmaco che gli è stato prescritto, rispetta le indicazioni posologiche ed i tempi di assunzione indicati dal medico prescrittore. Il termine suggerisce che il paziente stia seguendo accuratamente, ma in modo passivo, quanto prescritto dal medico. L'*aderenza* è il grado con cui il paziente che assume un farmaco rispetta, dopo averle condivise, le indicazioni di un operatore sanitario. Il termine sottolinea la partecipazione del paziente alla decisione medico-terapeutica. È il prodotto finale di una relazione tra paziente e operatore sanitario che si basa sul rispetto, sulla partecipazione attiva e sulla collaborazione, non sulla coercizione o manipolazione. La non aderenza può essere suddivisa in non aderenza primaria (ovvero il mancato inizio della terapia) e la non aderenza secondaria (cioè la sospensione della terapia). La non aderenza

secondaria può ulteriormente essere classificata come mancata assunzione del farmaco secondo la prescrizione (dose e frequenza della terapia) o come interruzione anticipata del farmaco. La *persistenza* è il tempo che intercorre fra l'inizio e la fine di un trattamento farmacologico prescritto. Numerose sono le cause di bassa aderenza o di sospensione della terapia; alcune sono ovvie e facilmente identificabili, altre sono più sottili e sfuggenti ed eventualmente specifiche per un dato farmaco. Le principali cause possono essere classificate in tre categorie principali: cause legate al paziente, cause legate al medico prescrittore e fattori legati all'organizzazione del sistema sanitario. Molto spesso vi sono interazioni tra le diverse categorie di cause di cattiva aderenza (6-9).

Le principali *cause legate al paziente* comprendono caratteristiche di base quali il basso livello socio-culturale, l'instabilità dell'ambiente familiare, la presenza di comorbidità e le difficoltà pratiche nell'esecuzione della terapia. Talvolta il paziente decide di non curarsi e arriva a negare la presenza della propria malattia, o a considerarla non curabile. Tuttavia, molto spesso prevalgono atteggiamenti volontari quali la mancata comprensione della propria patologia e della sua gravità, la presenza di esperienze negative con precedenti terapie e, soprattutto, la mancanza di fiducia sull'efficacia della terapia e sulla competenza del medico. Inoltre possono anche manifestarsi atteggiamenti di sfida nei confronti del medico o della malattia. Altro motivo di bassa aderenza è dovuto alla delusione per non aver ottenuto i benefici attesi o, esattamente all'opposto, in presenza di effetti positivi, quando il ciclo di cure viene abbandonato in anticipo. Inoltre, ulteriore causa di bassa aderenza può derivare, specialmente negli ultimi tempi, da informazioni derivanti dai canali

*social*, non filtrate dal medico di riferimento e lasciate alla sola auto interpretazione del paziente. Ultimo aspetto da tenere in considerazione sono i regimi terapeutici complessi basati su politerapie con assunzioni plurime giornaliere che posso indurre, per la loro complessità di gestione, a una scarsa aderenza al piano terapeutico. Infine, per alcuni farmaci, in particolare per le statine, possono essere rilevanti i possibili effetti avversi.

Le principali *cause legate al medico* comprendono la prescrizione di multi-terapie e di regimi complessi, la mancata applicazione delle raccomandazioni delle Linee-guida e il poco interesse a valutare l'aderenza del paziente. Altra importante causa può essere l'insufficiente spiegazione al paziente della sua condizione clinica, dei possibili benefici della terapia prescritta e degli eventuali effetti avversi. Infine, le difficoltà di accesso al medico, la sua specializzazione, le informazioni contrastanti date da più medici e le prescrizioni con sostituzioni fra farmaci equivalenti possono essere altre cause di ridotta aderenza.

Le principali *cause legate al sistema sanitario* riflettono la necessità di ridurre i costi di gestione e la complessità delle procedure amministrative per accedere alle strutture ambulatoriali. Ciò si riflette in una riduzione dei tempi di interazione medico-paziente con una conseguente impossibilità di valutazione dell'aderenza e di attivazione di iniziative al fine di aumentarla. Infine, ultima causa possono essere i costi eccessivi di alcune terapie.

La valutazione complessiva delle numerose cause di bassa aderenza legate al paziente, al medico e al sistema sanitario può aiutare a predire l'andamento della terapia. I fattori maggiormente predittivi sono gli eventuali effetti collaterali della terapia, l'assenza di sintomi della malattia, la complessità del regime terapeutico, la

presenza di depressione e di decadimento cognitivo del paziente e le cattive relazioni medico-paziente. Tutto ciò si rifletterà in un *follow-up* inadeguato e nella perdita di fiducia nella terapia da parte del paziente.

### Aderenza alla terapia ipolipemizzante

Nel mondo reale, l'aderenza alla terapia ipolipemizzante è molto più bassa rispetto a quella descritta nei *trial* clinici con statine e numerosi pazienti sospendono la terapia o non raggiungono i *target* terapeutici indicati dalle Linee guida. Ciò è anche facilitato dal fatto che i benefici della terapia non sono immediatamente visibili dal paziente mentre la comparsa di eventuali effetti collaterali può manifestarsi precocemente. Revisioni sistematiche e metanalisi hanno dimostrato che una bassa aderenza alle statine si associa ad un maggiore rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali e di mortalità per tutte le cause.

Recentemente, una bassa percentuale di soggetti a *target* per il colesterolo LDL è stata dimostrata dallo studio DA VINCI, che ha arruolato 5888 pazienti che avevano ricevuto una terapia ipolipemizzante in 18 paesi europei tra giugno 2017 e novembre 2018 (10). Sia in prevenzione primaria, che in prevenzione secondaria, le statine di moderata intensità in monoterapia erano la terapia più frequente in tutte le categorie di rischio. Rispetto ai *target* di colesterolo LDL indicati nelle Linee guida del 2016 per le differenti categorie di rischio, solo il 54% dei soggetti aveva raggiunto il *target*. Tale proporzione risultava rispettivamente del 63%, 75%, 63% e 39% nei soggetti a basso, moderato, alto e molto alto rischio. Come prevedibile, il *target* di colesterolo LDL veniva raggiunto più facilmente con statine ad alta intensità in monoterapia o in associazione con Ezetimibe o inibitori del

**Tabella I - Principali cause di bassa aderenza alla terapia ipolipemizzante.**

<b>Cause legate al paziente</b>
Basso livello socio-culturale, instabilità dell'ambiente familiare, età avanzata
Presenza di comorbidità e di poli-terapie
Negazione della malattia e/o della sua possibilità di essere curata
Mancata conoscenza dei possibili benefici della terapia
Assenza di obiettivi chiari della terapia (target di colesterolo LDL)
Esperienze negative con precedenti terapie
Mancanza di fiducia sull'efficacia della terapia o sulla competenza del medico
Informazioni errate derivanti dai social media
<b>Cause legate al medico</b>
Poco tempo dedicato all'informazione del paziente sui possibili benefici della terapia
Poco impegno posto nella valutazione dell'aderenza alla terapia
Prescrizione di multi-terapie e di regimi terapeutici complessi
Prescrizioni con sostituzioni fra farmaci equivalenti
Informazioni in contrasto da parte di medici con specializzazioni differenti
Mancata applicazione delle raccomandazioni delle Linee guida
<b>Cause legate al sistema sanitario</b>
Tempi lunghi per prenotare visite ambulatoriali specialistiche
Poco tempo da dedicare al paziente durante la visita
Rotazione dei medici nello stesso ambulatorio
Complessità degli aspetti burocratico/amministrativi

PCSK9. Prendendo poi in considerazione i soli soggetti in prevenzione secondaria, la proporzione di quelli a *target* si riduceva al 39% e, nei soggetti a rischio molto elevato, al 19% alla luce dei *target* del colesterolo LDL proposti nelle Linee guida del 2019, che, come noto, sono stati ulteriormente ridotti.

Dati simili erano stati ottenuti negli USA in uno studio in 4106 pazienti dopo un pregresso evento coronarico. Meno del 50% venivano trattati secondo le raccomandazioni delle Linee guida per motivi dovuti al paziente (rifiuto o effetti collaterali) o al

medico (colesterolo LDL stabile e controllato). Circa il 30% non era in terapia con statine principalmente per decisione del medico e il 22% assumeva un dosaggio del farmaco inferiore a quello indicato dalle Linee guida a causa della comparsa di effetti collaterali (11).

Questi risultati dimostrano la presenza di un notevole *gap* fra le Linee guida e la pratica clinica e suggeriscono, soprattutto nei soggetti a rischio più elevato, una terapia più intensiva basata sull'impiego maggiore di altre terapie ipolipemizzanti in associazione con le statine ad alta intensità. Tuttavia, nella pratica clinica corrente, sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria, il mancato raggiungimento

dei *target* può anche essere dovuto a una bassa aderenza alla terapia che può essere largamente subottimale a causa di numerosi fattori legati al paziente, al medico prescrittore e alle strutture sanitarie. Infatti, circa la metà dei pazienti interrompe la terapia entro il primo anno. In particolare, l'aderenza alla terapia diminuisce con il tempo. Ciò è stato ben dimostrato in un ampio studio effettuato in due ospedali di Boston dove sono state studiate le principali cause di sospensione della terapia con statine in oltre 100.000 soggetti ai quali erano state prescritte fra il 2000 e il 2008. Circa la metà dei soggetti aveva sospeso la terapia per un periodo di almeno 12 mesi e le principali motivazioni riferite dal paziente erano "non più necessaria, non più prescritta, interrotta dall'assicurazione o troppo cara". Eventi avversi legati alle statine venivano documentati solo nel 17% dei pazienti e di questi, dopo *rechallenge* con una statina, oltre il 90% era ancora in terapia dopo 1 anno (12).

Una aderenza molto bassa alla terapia con statine è stata osservata anche in Cina, sia nei pazienti in prevenzione primaria che in quelli in prevenzione secondaria. La grande maggioranza delle sospensioni avveniva nel corso dei primi tre mesi dopo la prescrizione delle statine. L'aderenza era di circa il 30 per cento dopo il primo mese e si riduceva fortemente nel secondo e terzo mese sino a raggiungere solo il 10% dopo i primi tre mesi (13).

Un'aderenza subottimale è stata osservata anche in Italia, a Firenze, in una coorte di soggetti che avevano ricevuto una prima prescrizione di statine. A 1 anno di distanza, l'aderenza era bassa nel 26% dei soggetti, bassa/intermedia nel 16.2%, alta/intermedia nel 19.7% e alta nel 41.1%. I soggetti con bassa aderenza erano più giovani ed avevano meno comorbidità (14). Dati simili sono stati osservati in Lombardia in

**Tabella 2 - Azioni per migliorare l'aderenza alla terapia ipolipemizzante**

<b>A. Interventi da intraprendere al momento della prescrizione della terapia</b>
Promuovere la condivisione del paziente nelle decisioni terapeutiche
Fornire informazioni chiare sui benefici della terapia
Aiutare a rendere il paziente consapevole del proprio rischio cardiovascolare
Definire con chiarezza gli obiettivi della terapia (target di colesterolo LDL)
Informare sulla possibile comparsa di effetti avversi (sintomi muscolari)
<b>B. Interventi da attuare dopo la prescrizione della terapia</b>
Programmare visite periodiche di follow up
Semplificare le procedure amministrative per accedere alle visite ambulatoriali
Attivare sistemi di promemoria per ricordare di assumere i farmaci
Rinforzare i concetti relativi ai benefici della buona aderenza alla terapia
Semplificare i regimi terapeutici complessi
Ridurre il numero di compresse da assumere
Intervenire prontamente (sospensione e/o <i>rechallenge</i> ) o rassicurare il paziente nel caso di effetti avversi (sintomi muscolari)

una ampia casistica di soggetti ai quali erano state prescritte le statine. Circa il 60% dei soggetti aveva una bassa o molto bassa aderenza alla terapia e solo il 20% mostrava una buona aderenza. Anche in questo caso, i soggetti meno aderenti erano più giovani ed avevano meno comorbidità (15).

Un interessante studio sull'aderenza alla terapia è stato condotto su una ampia casistica di soggetti anziani ai quali erano state prescritte le statine alla dimissione dopo una sindrome coronarica acuta. Una buona aderenza è stata osservata il circa il 70% dei pazienti. L'aderenza era minore nei pazienti trattati con rivascolarizzazione coronarica rispetto a quelli trattati con terapia medica. Gli autori concludono che l'assenza di sintomi dopo avere effettuato una rivascolarizzazione può spiegare la percezione da parte del paziente di una minore necessità di assumere una terapia medica con statine (16).

In uno studio condotto su 90000 soggetti che iniziavano la terapia con statine, l'aderenza alle precedenti terapie croniche prediceva meglio l'aderenza alla terapia con statine a distanza di 1 anno rispetto alle variabili cliniche e demografiche del paziente (17). Questi risultati venivano confermati in uno studio retrospettivo di coorte, condotto su 22,925 pazienti arruolati nel *the Texas-based Medicare Advantage plan*, in cui in grado di aderenza alla progressiva terapia di base con ACE inibitori, con ARBs e con gli antidiabetici orali si associava con l'aderenza alla terapia con statine a distanza di 1 anno dalla loro prima prescrizione (18). Entrambi gli studi suggeriscono di valutare l'aderenza di base alle terapie croniche per potere predire e migliorare quella alle statine in occasione della loro prima prescrizione.

Una maggiore aderenza è stata descritta in coorti di pazienti con diabete e dislipidemia nei quali l'aderenza alla terapia con

statine era riscontrata in oltre il 70% e dove circa il 40% raggiungeva i valori *target* di colesterolo LDL raccomandato dalle Linee guida (19,20).

Un vasto studio condotto in Canada ha valutato l'effetto della concordanza di età e di genere fra paziente e medico prescrittore sull'aderenza dopo un anno da una prima prescrizione di statine. Lo studio conclude che la concordanza di età e di genere non sono predittori significativi di buona aderenza (21). Infine, nell'ambito del Kaiser Permanente Northern California (KPNC) è stata eseguita un'inchiesta telefonica per valutare le preoccupazioni e le barriere nei confronti della prescrizione delle statine (22). Le priorità più comunemente riportate erano di preferire i cambiamenti dello stile di vita (66%), non gradire i farmaci in generale (59%), e problemi al fegato o ai reni (31%); il motivo più comune per assumere un dosaggio inferiore era avere difficoltà a ricordare di prendere le statine (9%). I soggetti con maggiore consapevolezza di un rischio cardiovascolare elevato avevano meno probabilità di essere non aderenti (22).

### **Intolleranza alle statine e aderenza alla terapia**

Sebbene le statine siano generalmente ben tollerate, l'intolleranza per la comparsa di sintomi muscolari è una causa frequente di bassa aderenza o sospensione della terapia. Tuttavia la reale prevalenza dell'intolleranza è difficile da valutare a causa di criteri diagnostici non ben definiti e per la presenza di sintomi indotti da un effetto nocebo.

L'intolleranza alle statine dovuta alla comparsa di sintomi muscolari è stata valutata retrospettivamente in 16717 pazienti dislipidemicici in trattamento in 23 *Lipid Clinic* italiane afferenti alla SISA. La pre-

valenza di sintomi muscolari era del 9.6%. Tuttavia, dopo *dechallenge* (interruzione del trattamento) e/o *rechallenge* (modifica o ripresa della terapia con statine), vi era ricomparsa dei sintomi muscolari solo nel 3,01% dell'intera casistica (23).

Recentemente una metanalisi condotta su oltre 4 milioni di soggetti trattati con statine ha confermato una prevalenza dell'intolleranza alle statine del 9.1% quando definita sulla base di criteri internazionali, sottolineando come spesso tale prevalenza possa essere sovrastimata (24). La prevalenza dell'intolleranza era significativamente più elevata negli studi di coorte (17%) rispetto a quella osservata nei *trial* clinici randomizzati (4.9%). L'intolleranza alle statine era più elevata tra le donne, nei soggetti con diabete, ipotiroidismo, malattie croniche del fegato e renali e in coloro che assumevano farmaci antiaritmici e calcioantagonisti, confermando pertanto l'importanza di una attenta valutazione clinica del paziente.

Una recente *review* ha valutato i *trial* clinici randomizzati, gli studi di coorte e le *review* sistematiche nei quali sono stati presi in considerazione gli interventi per migliorare l'aderenza alla terapia nei soggetti intolleranti alle statine. Lo studio dimostra che l'aderenza alla terapia può migliorare se si intensifica la cura del paziente e se si effettua un *rechallenge* con la stessa o con un'altra statina (25).

### **Come migliorare l'aderenza alla terapia ipolipemizzante**

Numerose sono le strategie per migliorare la tolleranza e l'aderenza dei pazienti alla terapia ipolipemizzante. Gli interventi per migliorare l'aderenza possono essere effettuati al momento della prima prescrizione della statina o dopo la sua prescrizione (3,6,8-9).

#### *Interventi al momento della prescrizione*

Alla base della prima prescrizione di una terapia ipolipemizzante vi deve essere una decisione condivisa sulla terapia tra paziente e medico, fattore fondamentale per una pratica clinica realmente efficace. Inoltre, il paziente deve avere un ruolo attivo nella decisione terapeutica al fine di migliorare la *compliance* (26). Ciò lo aiuta a capire il motivo del trattamento, i benefici che ne possono derivare, incluso il fatto che le statine possono aiutare a prolungare la sua vita e a ridurre il rischio cardiovascolare. Questi concetti è bene siano estesi all'ambiente familiare del paziente che potrà in tal modo supportare l'aderenza alla terapia. In particolare, è importante che il paziente acquisisca una consapevolezza del proprio rischio cardiovascolare in modo da adeguare il suo stile di vita e mantenere nel tempo una buona aderenza alla terapia. Inoltre, è necessario anche che il medico condivida con il paziente gli obiettivi finali della terapia intesi come *target* di colesterolo LDL da raggiungere in relazione al livello di rischio. Tutto ciò potrà offrire al paziente un valido razionale per effettuare la terapia. Infine, il medico deve condividere con il paziente le informazioni relative all'eventuale comparsa di effetti collaterali chiarendo gli eventuali dubbi sulla terapia e come gestirli. In tal modo il paziente sarà in grado di prendere una decisione pienamente informata garantendo una migliore aderenza sul corretto proseguimento della terapia.

#### *Interventi dopo la prescrizione*

Dopo la prescrizione della terapia, è necessario attuare un attento monitoraggio che consenta di identificare le eventuali problematiche o effetti avversi da affrontare prontamente con l'attiva partecipazione del paziente. Ciò può realizzarsi attraverso frequenti visite di *follow up*, contatti telefo-

nici, la semplificazione di regimi terapeutici complessi, la collaborazione del personale sociosanitario e l'attivazione di sistemi di *reminder* (promemoria) anche per mezzo dell'impiego di strumenti digitali. È inoltre molto importante intensificare l'assistenza e semplificare le procedure amministrative per l'accesso alle visite di controllo al fine di prolungare i tempi dell'interazione medico paziente e motivare attivamente il paziente al proseguimento della terapia o alle sue eventuali modifiche. Tutti questi interventi potranno essere personalizzati individualmente sulla base delle ragioni specifiche della non aderenza del paziente. In aggiunta, sarà anche utile aumentare le conoscenze sia del medico che del paziente sull'importanza di massimizzare la terapia ipolipemizzante, in particolare nei soggetti a rischio più elevato.

Infine, sarà fondamentale intervenire prontamente nel caso della comparsa di segni di intolleranza alle statine attuando un breve periodo di sospensione della terapia e il *rechallenge* con la stessa statina o una diversa statina (o una dose più bassa).

## Conclusione

La terapia ipolipemizzante riduce il rischio cardiovascolare e le statine sono i

farmaci più prescritti per ridurre il colesterolo LDL. Tuttavia, nella pratica clinica, nonostante i documentati benefici in prevenzione primaria e secondaria, molti pazienti riducono l'aderenza alla terapia.

Le cause della ridotta aderenza sono numerose: riguardano il paziente, il medico e l'organizzazione delle strutture sanitarie. Tra le più importanti vi sono la presenza di comorbidità, la mancata comprensione della propria condizione di rischio e la sottovalutazione dei benefici della terapia. Frequente causa di bassa aderenza può essere l'intolleranza alle statine che deve essere attentamente valutata ed eventualmente sottoposta a *rechallenge*. Il miglioramento dell'aderenza si basa principalmente su un diretto coinvolgimento del paziente nel processo decisionale terapeutico aumentando così le motivazioni e la consapevolezza dell'importanza della terapia. Altri efficaci interventi possono essere la semplificazione delle procedure di accesso alle visite di controllo, i periodici promemoria per l'assunzione regolare del farmaco, la semplificazione del regime terapeutico e la pronta valutazione dell'eventuale comparsa di effetti avversi. L'aumento dell'aderenza alla terapia ipolipemizzante può avere effetti più favorevoli dell'introduzione di nuovi farmaci.

### RIASSUNTO

La scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l'efficacia del trattamento caratterizzandosi come un elemento critico per la salute della popolazione sia dal punto di vista della qualità di vita che dell'economia sanitaria. Le cause della bassa aderenza sono molteplici e possono interessare il paziente, il medico e il sistema sanitario. La bassa aderenza alla terapia ipolipemizzante è un fenomeno assai diffuso che rischia di limitare fortemente i grandi vantaggi della riduzione dei lipidi in prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria. Esistono numerose strategie per aumentare l'aderenza alla terapia. Esse riguardano il medico e il paziente. Alcune vanno attuate al momento della prescrizione, altre successivamente nel corso del *follow up*. Aumentare l'aderenza terapeutica può avere un impatto sulla salute della popolazione molto maggiore di qualunque altro progresso terapeutico.

**Parole chiave:** Statine, Terapia ipolipemizzante, Aderenza alla terapia.

## Bibliografia

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41:111-188
- Baigent C, Keech A, Kearney P, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278
- Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen KP et al. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J*. 2017; 38, 2473-2477
- Bouchard MH, Dragomir A, Blais L, et al. Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63:698-708.
- Perreault S, Dragomir A, Blais L, et al. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65:1013-1024.
- Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin. Pharmacother*. 2009; 10:2973-2985
- Mauskop A, Borden WB. Predictors of statin adherence. *Curr Cardiol Rep*. 2011; 13:553-558
- Alrais M. Improving statin adherence in patients at risk for cardiovascular disease. *US Pharm*. 2021; 46:6-12
- Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep*. 2013; 15: 291
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28, 1279-1289
- Ramsaran E, Preusse P, Sundaesan D et al. Adherence to blood cholesterol treatment guidelines among physicians managing patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2019; 124,169-175
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013; 158:526-534
- Zhao B, He X, Wu J, Yan S. Adherence to statins and its impact on clinical outcomes: a retrospective population-based study in China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20:282
- Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P et al. Adherence to statin treatment and health outcomes in an Italian cohort of newly treated patients: results from an administrative database analysis. *Clin Ther*. 2012; 34:190-199
- Corrao G, Conti V, Merlino L et al. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther*. 2010; 32:300-310.
- Kulik A, Shrank WH, Levin R, Choudhry NK. Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2011; 107:1409-1414.
- Kumamaru H, Lee MP, Choudhry NK et al. Using previous medication adherence to predict future adherence. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018; 24:1146-1155
- Majd Z, Mohan A, Paranjpe R, Abughosh SM. Identifying adherent patients to newly initiated statins using previous adherence to chronic medications. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021; 27:186-197
- Alwhaibi M, Altoaimi M, AlRuthia Y et al. Adherence to statin therapy and attainment of LDL cholesterol goal among patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13:2111-2118
- Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long L. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005; 28:595-599.
- Yao S, Lix L, Teare G, Evans C, Blackburn D. The impact of age and sex concordance between patients and physicians on medication adherence: a population-based study. *Patient Prefer Adherence*. 2022; 16:169-178
- Fung V, Graetz I, Reed M, Jaffe MG - Patient-reported adherence to statin therapy, barriers to adherence, and perceptions of cardiovascular risk. *PLoS ONE* 13(2): e0191817
- Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F et al. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med*. 2021; 290:116-128.
- Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;00, 1-16; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>
- Reston JT, Buelt A, Donahue MP, et al. Interventions to improve statin tolerance and adherence in patients at risk for cardiovascular disease : a systematic review for the 2020 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Guidelines for Management of Dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2020; 173:806-812
- Krumholz HM. Treatment of cholesterol 2017. *JAMA*. 2017; 318:417-418