

COMPLIANCE PŘI LÉČBĚ HYPOLIPIDEMIKY

Jan Strojil, Karel Urbánek, Lucie Sobolová

Ústav farmakologie LF UP a FN v Olomouci

Compliance, míra dodržování lékařem doporučených postupů, především těch týkajících se farmakoterapie, je důležitým a komplexním problémem. Práce podává krátký teoretický přehled publikovaných prací týkajících se compliance při léčbě statiny se zaměřením na primární non-compliance. Vlastní práce spočívala v analýze primární compliance u pacientů léčených statiny ve Fakultní nemocnici Olomouc. Databáze předpisů na statiny vystavených 2 715 pacientům během roku 2003 byla porovnána s databází vyzvednutých předpisů. Z celkového počtu 12 182 předepsaných balení zůstalo 983 (8,1 %) nevyzvednuto 468 pacienty (17,2 %). Rozdíly v compliance u různých skupin pacientů (věk, pohlaví) nebyly statisticky významné.

Otázka non-compliance je na prvním místě při posuzování příčin selhání terapie, naše metoda umožňuje identifikaci neukázněných pacientů. V další fázi bychom do analýzy chtěli zahrnout údaje o fázi léčby a zdravotním stavu pacienta a sledovat dosažení či nedosažení cílových hladin.

Klíčová slova: compliance, primární non-compliance, hypolipidemika, statiny.

PRIMARY COMPLIANCE WITH LIPID LOWERING THERAPY

Compliance with medication therapy is a well-recognised and important issue. This paper gives a short overview of published work on compliance in lipid-lowering therapy, with special focus on primary non-compliance in statin therapy. We analysed prescription database in the Teaching Hospital in Olomouc and identified all prescriptions issued for lipid-lowering agents in 2003. These data were compared to the database of claimed prescriptions obtained from the insurance company. There were 12,182 packages prescribed to 2,715 patients. 8.1% of prescribed drugs remained unclaimed by 17.2% of the patients. Differences between patient groups (age, sex) were not statistically significant.

Non-compliance with medication is one of the first things that need to be considered when a patient fails to respond to treatment. As it seems, primary non-compliance plays an important role. In further research, we would like to include more data about the patients' treatment in the analysis and try to correlate this with their compliance.

Key words: compliance, primary non-compliance, statins, adherence.

Compliance, míra dodržování lékařem doporučených postupů, především těch týkajících se farmakoterapie, je důležitým a komplexním problémem. Nověji se compliance označuje jako adherence, pod tímto označením se rozumí aktivnější přijetí celého léčebného procesu pacientem, je zdůrazněna jeho aktivní a rozhodující role v celém procesu. Adherence je někdy vnímána jako nadřazený termín, termín compliance potom označuje především užívání léků dle doporučení lékaře (1).

Compliance je procesem k dosažení cíle (optimální terapie), jedná se o dynamický proces ovlivňovaný pacientem, jeho lékařem a ostatními poskytovateli zdravotní péče, prostředním, ve kterém se pacient pohybuje, a v neposlední řadě i jeho socioekonomickými podmínkami.

Většina studií zabývajících se compliance sleduje jako cílový parametr zlepšení/zhoršení celkového zdravotního stavu, jen málo studií má jako primární sledovaný parametr samotnou compliance (2). To je důležité, protože samozřejmě existují pacienti, jejichž stav se zlepší i přes non-compliance, a také pacienti, jejichž stav se přes svědomité užívání předepsané terapie nezlepší či zhorší.

Nedávné studie ukazují, že compliance klesá s časem a že úroveň compliance během

prvního měsíce terapie je dobrým predikátorem dlouhodobé compliance (3, 4). Existuje řada uznávaných postupů ke zhodnocení compliance pacientů odlišujících pacienty, kteří léky neužívají, od těch, kteří je užívají a přesto na léčbu nereagují. Tyto metody zahrnují například rozhovory s pacienty, dotazníky, laboratorní stanovení hladin, srovnání počtu předepsaných a vyzvednutých balení, kontrola množství zbývajících dávek. Z novějších metod například chemické značení, elektronické monitorovací zařízení zabudované do balení s léky. Tyto metody poskytují podstatně přesnější údaje o compliance ambulantních pacientů (5). Nevyzvednutí předepsaných léků se označuje jako primární non-compliance.

Non-compliance představuje zásadní problém nejen pro pacienta, ale i pro celý systém zdravotní péče, protože vede ke zvýšení nákladů na terapii. WHO odhaduje, že náklady na léčbu diabetiků 2. typu vzrostou přibližně 2–3,5 × poté, co se u pacienta objeví mikro- a makrovaskulární komplikace, kterým bylo možno správnou léčbou předejít (6). Longitudinální kohortová studie 775 diabetiků 2. typu prokázala asociaci mezi mírou primární non-compliance a vznikem komorbidit/počtem ošetření ve zdravotnickém zařízení (7). Ve spojených státech vede non-compli-

ance s farmakoterapií ke zvýšení nákladů na zdravotní péči o 300 miliard dolarů ročně (8) a odhaduje se, že představuje příčinu přibližně 10 % hospitalizací (9).

Compliance při léčbě statiny má zcela zásadní význam. Protože se jedná o léčbu chronickou, často doživotní, která nemá přímý pozorovatelný efekt, bývá compliance pacientů nízká. To přesto, že pozitivní dopad antihyperlipidemik v terapii chronických kardiovaskulárních chorob je dnes nesporný (10). Důležitost compliance v terapii statiny dokazuje např. to, že z 5 590 pacientů po prvním infarktu myokardu (IM) měli ti s nižší než 80 % compliance více než čtyřnásobné riziko opakovaného IM a více než dvojnásobné riziko mortality v porovnání s těmi, jejichž compliance byla 80 % a více (11). Relativní riziko opakovaného IM u pacientů užívajících statiny s více jako 80 % compliance bylo 0,19. Jiná studie ukázala, že přes prokazatelný přínos statinů u pacientů s ICHS (N=8 768) byla primární compliance lepší než 80 % pouze u 71 % pacientů (12). Parris et al. podobně uvádějí 80 % compliance při léčbě statiny jako minimum nutné pro dosažení cílových hladin cholesterolu (13).

Retrospektivní studie sledující compliance s léčbou statiny analýzou databáze vyzvednutých a předepsaných statinů v USA zjistila, že

compliance klesá s vyšší doplatku (14). Z pacientů, u kterých byly k dispozici laboratorní hodnoty, dosáhlo cílové hladiny cholesterolu jen 50 %, z nich především ti s dobrou compliance a starší muži. Znepokojující je zjištění, že compliance byla nejnižší mezi ženami a pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem (14).

V současné době probíhá v Německu studie ORBITAL (Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL Goals), která si klade za cíl poskytnout základy pro vývoj ekonomicky přijatelných strategií ke zlepšení compliance a v důsledku také ke zlepšení efektivity terapie pacientů s hypercholesterolemii. Studie bude zahrnovat 7 598 pacientů s hypercholesterolemii dle kritérií *Second Joint European Guidelines*. Část populace bude randomizována do skupiny s intervencí ke zlepšení compliance (komunikace mezi centrem studie a pacienty, korespondence, telefonní hovory, přístup na webové stránky a telefonní hotline). Sledován bude jednak zdravotní stav pacientů, jednak přímé a nepřímé kumulativní náklady na zdravotní péči (využití ambulantní, hospitalizační, rehabilitační a ošetrovatelské péče, náklady na medikaci, fyzioterapii, ztráta produktivity) (15).

Mezi základní metody vedoucí ke zlepšení compliance patří edukace pacienta. Mezi 75letými pacienty ve studii „*Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do*“ pouze 60 % vědělo, na co užívají léky, a jen 21 % si bylo vědomo důsledků non-compliance (16). Míra informovanosti pacientů přímo souvisí s úrovní dodržování pokynů pro užívání léků. Čím lépe jsou pacienti informováni o indikaci předepsané terapie, jejích účincích včetně nežádoucích a vedlejších účinků, tím pravděpodobněji je, že budou léky užívat dle pokynů. Známým faktem je, že compliance klesá s počtem užívaných léků, nižší je také u lidí žijících o samotě (16).

Cíl studie

Hodnocení primární non-compliance u pacientů Fakultní nemocnice Olomouc, kterým byl předepsáno hypolipidemikum v roce 2003. Primární non-compliance je definována jako vystavený předpis, který není pacientem nárokován v lékárně.

Metoda a materiál

Jedná se o retrospektivní kohortovou studii, studovaný soubor tvořilo 2 715 pacientů pojištěných u Všeobecné zdravotní pojišťovny, kterým byl ve Fakultní nemocnici Olomouc vystaven v roce 2003 předpis na alespoň jedno balení hypolipidemika (skupina C10 dle ATC klasifikace). Jedná se o pacienty jak ambulantní, tak propouštěné z hospitalizace. Data

z nemocničního systému, zahrnující všechny vystavené recepty za dané období, byla porovnána se souborem dat poskytnutých pojišťovnou, který obsahuje všechny recepty vystavené ve Fakultní nemocnici Olomouc. Porovnávání bylo provedeno na úrovni účinné látky, protože příliš velké množství dostupných balení (velikost, výrobce, různé kódy SUKL) technicky znemožňuje provedení srovnání na úrovni konkrétních léků, často byl vydán lék jiného výrobce než byl předepsán. Hlavním sledovaným parametrem bylo procento nevyzvednutých receptů z celkového počtu předepsaných.

Výsledky

Byl sledován vliv pohlaví a věku pacienta, dále účinné látky. V souboru bylo celkem 2 715 pacientů, z toho 1 530 mužů (56,4 %) a 1 185 žen (43,6 %). Průměrný věk byl 62,2 let (min 14, max 94). Těmto pacientům bylo celkem předepsáno 12 182 balení ze skupiny C10 dle ATC klasifikace. Nejpredepisovanější účinnou látkou byl simvastatin (50,4 % všech balení). Pokud pomineme pryskyřice, byl nejméně předepisovaným hypolipidemikem pravastatin (2,3 %).

Z celkového počtu předepsaných balení zůstalo 983 nevyzvednuto (8,1 %). Největší počet nevyzvednutých balení byl ve věkové skupině nad 60 let, kam samozřejmě spadá velká většina předpisů. Pokud definujeme jako neukázněného pacienta takového, který má alespoň jeden nevyzvednutý předpis, potom je ve sledovaném souboru 468 neukázněných pacientů (17,2 %). Pokud budeme jako neukázněného brát pouze takového pacienta, který si vyzvedl méně než 80 % předepsaného množství léku, klesne počet neukázněných na 425 (15,6 %) (graf 1). Narozdíl od procenta nevyzvednutých balení, není procento neukázněných pacientů závislé na věku. Lze to vysvětlit tím, že s věkem se mění struktura non-compliance. Pacienti do 30 let si ve velké většině vyzvedli buď všechna předepsaná balení či žád-

né. U pacientů starších je častější situace, kdy si z předepsaných balení část vyzvedli a část nikoliv. Proto stejné množství neukázněných mladých pacientů vede ke většímu procentu nevyzvednutých balení.

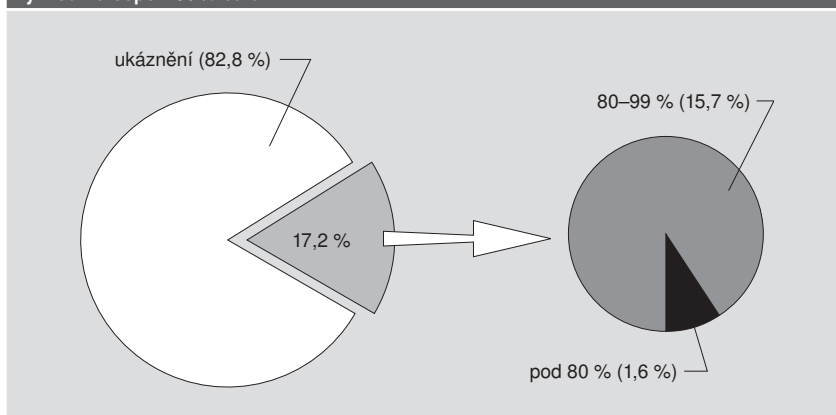
Muži tvoří 56,4 % všech pacientů v souboru, ve skupině neukázněných je to 59,4 %. Žen je v celém souboru 43,6 %, ve skupině neukázněných 40,6 %. Rozdíl však není statisticky významný. Průměrný věk neukázněných pacientů se neliší od průměrného věku celého souboru.

Pokud se rozdělí léky dle generik, nejmenší compliance ze statinů má simvastatin, který je zároveň nejpredepisovanější. Následují lovastatin a fluvastatin a atorvastatin, rozdíly nejsou statisticky významné. Ve skupině pryskyřic je compliance nízká, nízký počet předepsaných balení však neumožňuje vyhodnocení, stejně tak v případě pravastatinu.

Diskuze

Primární non-compliance v naší studii byla relativně vysoká. Alespoň jeden z vystavených předpisů si nevyzvedlo 17,2 % sledovaných pacientů. Celkem zůstalo nevyzvednuto 8,1 % předepsaných balení. Míra non-compliance byla mírně vyšší, než jsou běžně udávané hodnoty v literatuře (18, 19, 20), či srovnatelná (17). Z publikovaných studií je však zřejmé, že non-compliance u léků užívaných k terapii asymptomatických chorob a stavů je vždy vyšší. Letos byla v Diabetes Care publikována studie Elisabeth Parrisové et al. zabývající se přímo primární non-compliance u hypolipidemik předepisovaných pacientům s diabetem (21). V této studii byla sledován „medication possession ratio“ (MPR), tedy procento dní, po které měl pacient k dispozici předepsaný lék. Míra non-compliance s terapií statiny byla vysoká, až jedna třetina v případě žen, které v této studii mají statisticky významně nižší MPR. Také Huser et al uvádějí, že v případě statinů měli muži až dvojnásobnou perzistenci s léčbou v porovnání se ženami (22). V naší

Graf 1. Procento pacientů, kteří si nevyzvedli některý z předpisů, a procento těch, kteří si vyzvedli alespoň 80 % balení



skupině mají však nižší compliance muži, rozdíl ale není statisticky významný.

Podobně jako Wei et al. (11) i Parrisová ve své studii dochází k závěru, že pacienti s compliance nižší než 80% mají významně nižší pravděpodobnost dosažení cílové hodnoty krevních lipidů. V naší studii bylo takových pacientů 15,6%. Ukazuje se, že v případě nedosažení stanovené cílové hladiny lipidů je na prvním místě potřeba zaměřit se na compliance pacienta, a to již na úrovni vyzvednutí předpisu.

Důvodů, proč předepsané léky zůstávají nevyzvednuty, je více, například:

- pacient si z nějakého důvodu recept vystavený v nemocnici nevyzvedne a lék mu znovu předepíše praktický lékař
- pacient necítí potřebu se léčit, není obeznán s diagnózou nebo tuto nepřijímá
- pacient léčbu v minulosti špatně toleroval a nechce v ní pokračovat
- pacient má doma „zásobu“ z minula buď proto, že neužívá léky dle předpisu, nebo protože předpis je nadbytečný.

Ve studii provedené Gebhardtem et al. se 70% pacientů přiznalo, že pokud lék špatně tolerují, přestanou jej brát bez toho, že by informovali předepisujícího lékaře (23). Omezením zvolené metodiky ovšem je, že nedokáže identifikovat příčinu non-compliance. Z údajů nelze například zjistit, zda byl pacient hospitalizován či zemřel. Stejně tak nelze bohužel z dat týkajících se předpisu v nemocnici zjistit, zda nebyl předpis zopakován praktickým lékařem. Určitou, i když malou, chybu může do výsledků vnášet fakt, že předpisy vystavené na konci sledovaného období mohly být pojišťovně účtovány poté, tato chyba je však minimalizována při zpracování celého roku.

V současné pilotní fázi jsme nerozlišovali, zda se jedná o první či opakovaný předpis, ani zda se v případě non-compliance jedná o „drug holiday“ či konec perzistence s léčbou. V další fázi bychom chtěli výběr pacientů zúžit na ty,

kteří jsou přímo sledováni v našich ambulančních, a v analýze compliance vzít do úvahy více informací o jejich diagnóze, fázi a povaze terapie a dosažení či nedosažení cílových hladin.

Přínosem studie je možnost identifikovat špatně spolupracující pacienty a rozhodnout

například, zda nedosažení cílových hodnot je způsobeno špatnou compliance či jinými důvody.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 61989592 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR.

Literatura

1. Medication adherence: factors influencing compliance with prescribed medication plans. Case Manager. 2005 Apr; 16 (2): 47–51.
2. Dunbar-Jacob J, Burke LE, Pyczynski S. Clinical assessment and management of adherence to medical regimens. In: Nicassio PM, Smith TW, eds. *Managing Chronic Illness: A Biopsychosocial Perspective*. Washington, DC: American Psychological Association; 1995.
3. Dubanoski JP. Preventive health behavior: a model of adherence prediction. *Dissertation Abstracts International*. 1988; 48 (10-B): 3152.
4. Dunbar J. Predictors of patient adherence: patient characteristics. In: Shumaker SA, Schron EB, Ockene JK, eds. *The Handbook of Health Behavior Change*. New York, NY: Springer Publishing Co Inc; 1990.
5. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm*. 1991; 48: 1978–1988.
6. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2003.
7. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther* 2003; 25: 2958–2971.
8. Bender BG, Rand C. Medication non-adherence and asthma treatment cost. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 191–195.
9. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research: a comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 331–332.
10. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 2004; 364 (9436): 771–777.
11. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a 6 year follow up study. *Heart* 2002; 88: 229–233.
12. Kopjar B, Sales AE, Pineros SL, Sun H, Li YF, Hedeem AN. Adherence with statin therapy in secondary prevention of coronary heart disease in Veterans Administration male population. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1106–1108.
13. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005; 28 (3): 595–599.
14. Schultz JS, O'Donnell JC, McDonough KL, Sasane R, Meyer J. Determinants of compliance with statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in a managed care population. *Am J Manag Care*. 2005; 11 (5): 306–312.
15. Willich SN, Muller-Nordhorn J, Sonntag F, Voller H, Meyer-Sabellek W, Wegscheider K, Windler E, Katus H. Economic evaluation of a compliance-enhancing intervention in patients with hypercholesterolemia: design and baseline results of the Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL Goals (ORBITAL) study. *Am Heart J*. 2004; 148 (6): 1060–1067.
16. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EMS. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 615–22.
17. Beardon PH, McGilchrist MM, McKendrick AD, McDevitt DG, MacDonald TM. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *BJM*. 1993 Oct 2; 307 (6908): 846–848.
18. T W Loong. Primary Non-Compliance in a Singapore Polyclinic. *Singapore Med J* 1999; Vol 40 (11).
19. Ekedahl A, Mansson N. Unclaimed prescriptions after automated prescription transmittals to pharmacies. *Pharm World Sci*. 2004 Feb; 26 (1): 26–31.
20. Jones I, Britten N. Why do some patients not cash their prescriptions? *Br J Gen Pract*. 1998 Jan; 48 (426): 903–905.
21. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005 Mar; 28 (3): 595–599.
22. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther*. 2005; 22 (2): 163–171.
23. Gebhardt MW, Governali JF, Hart EJ. Drug related behavior, knowledge and misconceptions among a selected group of senior citizens. *J Drug Educ*. 1978; 8: 85–92.