

HODNOTENIE COMPLIANCE U PACIENTOV V RÁMCI ASPIRÍNOVEJ PREVENCIE

Ján Rajec¹, Milan Kriška¹, Adriana Bublová²

¹Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

²Klinika vnútorného lekárstva 2, FNsP Nové Zámky

Preventívna antitrombotická terapia zohráva dôležitú úlohu v prevencii akútnych komplikácií kardiovaskulárnych (KV) ochorení. Aspirín (kyselina acetylsalicylová) v nízkej dávke je stále kľúčovým antitrombocytárnym liečivom používaným v primárnej i sekundárnej KV prevencii. Jeho účinnosť je podložená dôkazmi na úrovni EBM (medicína založená na dôkazoch). Liečba aspirínom však nie vždy poskytuje očakávanú protekciu. V praxi sa pomerne často stretávame so zlyhaním aspirínovej prevencie. Objavil sa termín aspirínová rezistencia, ktorá má svoju klinickú a biochemickú definíciu. Jej skutočná prevalencia ako i klinický význam sú však stále nejasné. Diskutuje sa o viacerých možných príčinných faktoroch uvedeného fenoménu. Ako najdôležitejšie sa ukazujú byť non-compliance a liekové interakcie. V našej pilotnej štúdii sme použili metódu štruktúrovaného dotazníka na hodnotenie výšky compliance u hospitalizovaných pacientov užívajúcich preventívne aspirín. Naše výsledky potvrdili, že non-compliance môže významnou mierou prispievať k zníženej efektívnosti aspirínu. Zlepšenie komunikácie lekára s pacientom je nevyhnutným krokom k zlepšeniu úrovne compliance a tým k dosiahnutiu lepších výsledkov v KV prevencii.

Kľúčové slová: aspirín, zlyhanie aspirínovej prevencie, non-compliance, edukácia.

THE EVALUATION OF COMPLIANCE IN PATIENTS ON ASPIRIN PREVENTION

Preventive antithrombotic therapy plays an important role in the prevention of acute complications of cardiovascular (CV) diseases. The low dose aspirin (acetylsalicylic acid) as an antiplatelet agent is still a key drug in primary and secondary CV prevention. Its efficacy in the reduction of clinical events was proved by EBM (evidence based medicine). However, it has been shown that aspirin doesn't always provide the expected protection. We often face the problem of the failure of aspirin prevention. A clinically and biochemically defined term called aspirin resistance has appeared. Its real prevalence and clinical importance still remain uncertain. There are discussed several causative factors of this phenomenon. Patients' non-compliance and drug interactions seem to be the most significant. In our pilot study we used the method of structured questionnaire to assess the level of compliance in hospitalised patients taking low dose aspirin. Our results confirmed that non-compliance as a relevant causative factor might significantly contribute to the reduced aspirin efficacy. The improvement of communication between patients and health care professionals is essential to improve the level of compliance and thus achieve better results in CV prevention.

Key words: aspirin, the failure of the aspirin prevention, non-compliance, education.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(1): 15–17

Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú v rozvinutých krajinách pre vysokú prevalenciu a s ňou spojenú morbiditu a mortalitu závažný socio-ekonomický problém. Jedným z hlavných cieľov lekárskej intervencie je preto hľadanie účinnej a bezpečnej preventívnej farmakoterapie pre rizikovú skupinu pacientov, a to v primárnej i v sekundárnej prevencii.

Preventívna antitrombotická terapia hrá dôležitú úlohu v predchádzaní akútnych komplikácií kardiovaskulárnych ochorení. Aspirín (kyselina acetylsalicylová) v nízkych dávkach sa ako antiagregačná látka už dlhodobo používa v primárnej aj sekundárnej prevencii u rizikových pacientov. Jeho účinnosť v redukcii klinických príhod je podložená množstvom dôkazov na úrovni Evidence Based Medicine (1, 2). Ukazuje sa však, že liečba aspirínom neposkytuje vždy očakávanú protekciu a problém aspirínovej dilemy tak pretrváva. V praxi sa pomerne často stretávame so zlyhaním aspirínovej prevencie. Objavil sa termín aspirínová rezistencia (AR), ktorá má svoju klinickú a biochemickú definíciu (3, 4). Skutočná relevancia viacerých možných príčinných faktorov uvedeného fenoménu je však stále predmetom diskusií.

Do popredia sa dostávajú non-compliance a klinicky významné liekové interakcie aspirínu (5, 6, 7).

Jedným z rozhodujúcich faktorov vplyvujúcich na výsledný efekt terapeutického postupu je compliance alebo adherencia pacienta k terapeutickému režimu. V širšom význame ide o mieru dodržiavania liečebného postupu navrhnutého lekárom, ktorý okrem príslušnej medikácie a pravidelných kontrol zahŕňa aj režimové opatrenia, ako sú zmena spôsobu života, diétne opatrenia, fyzická aktivita atď (8, 9). V praxi však pod týmto slovom väčšinou rozumieme správne užívanie odporučených liekov v stanovených intervaloch. V anglosaskej literatúre sa tieto dva pojmy často zamieňajú. Niektorí autori preferujú označenie adherencia, nakoľko compliance vnímajú ako vyjadrenie iba pasívnej účasti pacienta v procese terapeutického rozhodovania (10).

Vplyv compliance počas aspirínovej prevencie na riziko vzniku akútneho infarktu myokardu (IM) sledovala randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia primárnej prevencie s celkovým počtom 22071 lekárov. Compliance bola stanovená pomocou dotazníkovej metódy. V skupine lekárov liečených aspirínom s preukázanou dobrou compliance

sa zistila štatisticky významná redukcia IM v porovnaní s pacientmi s dobrou compliance v placebovej skupine. Naproti tomu u pacientov v aspirínovej skupine s nízkou compliance sa zaznamenala iba nesignifikantná redukcia rizika IM (11).

Ciele

Cieľom našej pilotnej štúdie bolo nepriamo zhodnotiť mieru compliance z pohľadu pacientov užívajúcich preventívne aspirín. Zaujímalo nás tiež povedomie praktických lekárov o možných príčinných faktoroch zlyhania aspirínovej prevencie.

Materiál a metódy

Prvý súbor respondentov pozostával z hospitalizovaných pacientov, užívajúcich preventívne aspirín. Jednalo sa o pacientov (n = 50) hospitalizovaných na II. internej klinike LFUK v Bratislave počas rokov 2006–2007. Druhú skupinu tvorili pacienti hospitalizovaní na internom oddelení FNsP v Nových Zámkoch počas roku 2007 (n = 33). Druhý súbor respondentov tvorili v prvom prípade praktickí lekári, ktorí sa zúčastnili konferencie preventívnej kardiologie v Sliači v roku 2005 (n = 50). V druhom prípade

išlo o praktických lekárov prítomných na prednáškových podujatiach v Nitre (n = 67), Bratislave (n = 42) a Košiciach (n = 76) v roku 2007.

V našej pilotnej štúdii sme použili metódu štruktúrovaného dotazníka, ktorá je pre svoju nenáročnosť najčastejšie využívaným prostriedkom zisťovania postojov respondentov k rôznej medicínskej problematike. Respondent si môže vybrať jednu z viacerých ponúknutých možností, uvedených pri každej otázke.

Výsledky

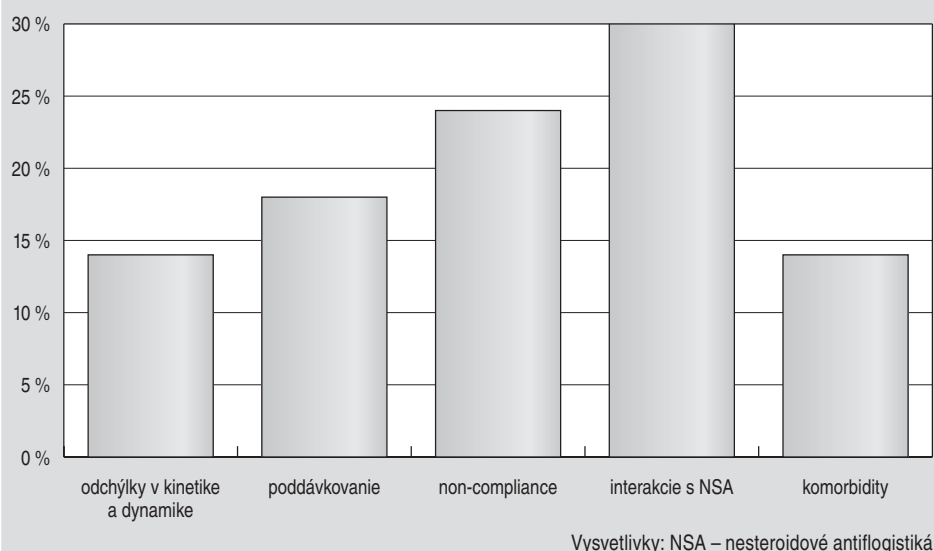
Pomocou dotazníkovej ankety realizovanej počas konferencie preventívnej kardiológie (Sliach 2005) sme zisťovali pohľad praktických lekárov na problematiku aspirínovej prevencie. Za hlavné možné príčiny zlyhania aspirínu v prevencii označili respondenti interakcie aspirínu s nesteroidovými antiflogistikami (NSA) a non-compliance (graf 1). Pri analýze príčinných faktorov až 57 % respondentov pokladá za hlavnú príčinu non-compliance obavy pacientov z nežiaducich

účinkov (NÚ) lieku. Hlavný problém vo finančných prostriedkoch vidí 18% opýtaných, komorbidity ako možnosť zvolilo 16% a 4% pokladá za hlavnú príčinu konzultáciu s laikmi alebo nedostatočnú informovanosť zo strany lekára (graf 2).

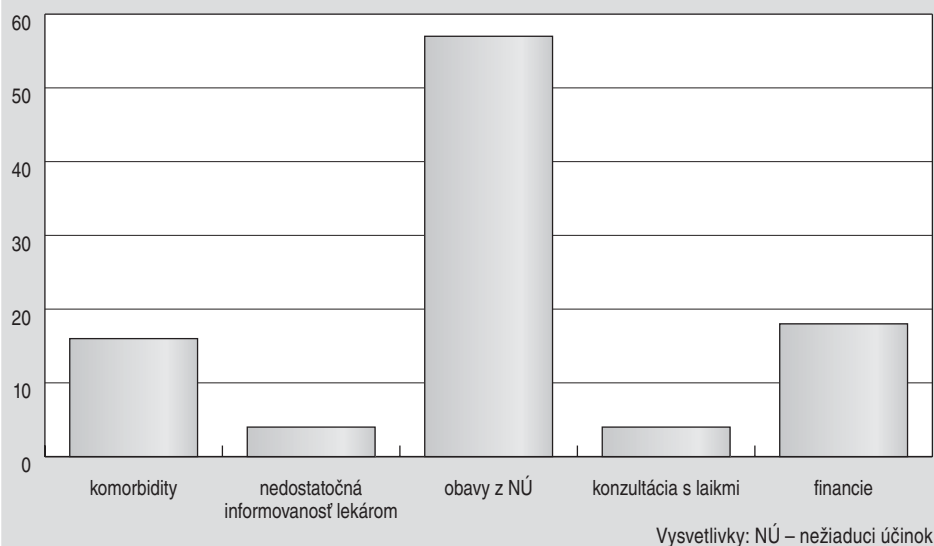
Compliance sme ďalej analyzovali u pacientov s KV rizikom, užívajúcich preventívne aspirín. Prvý súbor tvorili pacienti hospitalizovaní na II. internej klinike LFUK v Bratislave. Z celkového počtu 50 hospitalizovaných pacientov užíva Anopyrin pravidelne 74%, zatiaľ čo 26 % priznalo, že opakovane zabúda užiť dávku lieku (graf 3). Druhý súbor tvorili pacienti hospitalizovaní na internom oddelení FNsP v Nových Zámkoch, taktiež liečení aspirínom v preventívnej dávke. Compliance sme tu hodnotili z viacerých aspektov. Z celkového počtu 33 pacientov viac ako polovica (52 %) dodržiava pravidelný dávkovací režim Anopyrinu, 33 % priznalo opakované vynechanie dávky lieku a zvyšných 12 % uviedlo, že často zabúda užiť uvedený liek (graf 4). Ako hlavný

dôvod vynechania dávky lieku uviedlo 94 % respondentov zanedbanosť, NÚ bol príčinou non-compliance iba u jedného pacienta a obsah príbalovej informácie pre užívateľa (PIL) nevedel k prerušeniu liečby u žiadneho z opýtaných (graf 5). Dostatočne pou-

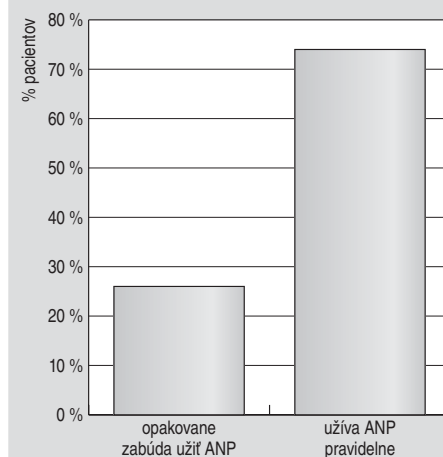
Graf 1. Možné príčiny zlyhania aspirínovej prevencie – dotazníková anketa Sliach 2005 (n = 50)



Graf 2. Hlavné príčiny non-compliance z pohľadu lekára (n = 50)

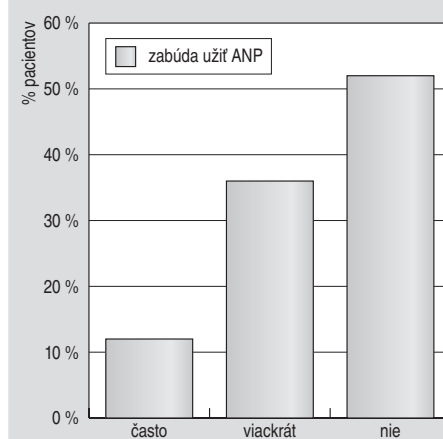


Graf 3. Compliance – pacienti II. interná klinika LF UK (n = 50)



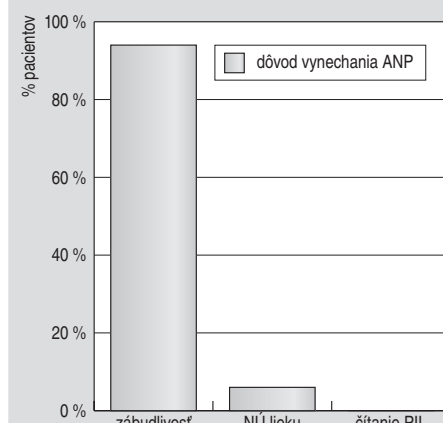
Vysvetlivky: ANP – Anopyrin

Graf 4. Compliance – pacienti FNsP Nové Zámky (n = 33)



Vysvetlivky: ANP – Anopyrin

Graf 5. Compliance – pacienti FNsP Nové Zámky (n = 16)



Vysvetlivky: ANP – Anopyrin, NÚ – nežiaduci účinok, PIL – príbalová informácia pre užívateľa

Tabuľka 1. Možné príčiny zlyhania aspirínovej prevencie (Eikelboom, J. W., Hankey, G. J. 2004)

Neaterotrombotická etiológia cievnych príhod	- kardiálna embolizácia - arteritída
Komorbidity	diabetes mellitus, dyslipidémia, renálna insuficiencia
Znížená dostupnosť aspirínu na úrovni COX-1	↓ compliance - neadekvátna dávka - interakcie s inými NSA
Alternatívne cesty aktivácie trombocytov	- aktivácia cez ADP, trombín, kolagén, adrenalin - alternatívne cesty syntézy TXA2
Zvýšený obrat trombocytov	stresové faktory, napr. koronárny bypass
Genetické polymorfizmy	- enzýmy COX-1, COX-2, TXA2-syntáza - receptory pre kolagén, vWf, Ia/Ia, IIb/IIIa - variabilita inhibície faktora XIII aspirínom
Iné faktory	vek, pohlavie, fajčenie, isoprostény

Vysvetľiky: COX – cyklooxygenáza, NSA – nesteroidové antiflogistiká, ADP – adenosín difosfát, vWf – von Willebrandov faktor

čených svojim lekárom o naordinovanom lieku sa cíti byť 52 % pacientov, zatiaľ čo 48 % nepokladá poskytnuté informácie za postačujúce. Dostatočne poučených svojim lekárom ohľadom naordinovaného lieku sa cíti byť 52% pacientov, zatiaľ čo 48% nepokladá poskytnuté informácie za postačujúce.

Diskusia

V početných doposiaľ publikovaných prácach sa diskutuje viacero možných príčinných faktorov zlyhania aspirínovej prevencie (tabuľka 1). Väčšina respondentov v našom súbore praktických lekárov uviedla ako hlavné príčinné faktory interakcie s NSA a non-compliance. Práve interakcie aspirínu s ibuprofénom a non-compliance sa v súčasnosti pokladajú za najdôležitejšie príčiny nedostatočnej klinickej účinnosti aspirínu (12). Treba zdôrazniť, že v oboch prípadoch ide o preventabilné príčinné faktory.

Z celej skupiny inhibítorov cyklooxygenázy (COX) sa doposiaľ štúdiami dokumentovala klinická významnosť interakcie aspirínu s ibuprofénom. Ibuprofén patrí medzi neselektívne inhibítory COX. Pri jeho pravidelnom súbežnom podávaní s aspirínom dochádza ku kompetícii o aktívne väzbové miesto na COX-1, čím sa znemožní naviazanie aspirínu na receptor trombocytu, a tým uplatnenie výsledného antiagregačného účinku. V tomto prípade ide o farmakodynamický typ interakcie (7, 13).

Prevalencia non-compliance sa podľa rôznych údajov pohybuje v rozmedzí 10 až 99 %. Priemerne sa odhaduje byť 50–60 % pacientov kompliantných, 30–40 % čiastočne kompliantných a 5–10 % pacientov non-kompliantných (14). Nedostatočná compliance pacientov je pravdepodobne jedným z faktorov zodpovedných za vysokú prevalenciu AR v niektorých publikovaných štúdiách (15). Potreba pravidelného, často doživotného podávania aspirínu, predisponuje k tomuto fenoménu. Zvlášť riziková sú z tohto hľadiska asymptomatickí jedinci v primárnej aspirínovej prevencii (10). V našej práci sme hodnotili compliance pomocou najčastejšie použíwanej dotazníkovej metódy. Metóda štruktúrovaného dotazníka bola pre svoj

jednoduchosť a ľahkú dostupnosť použitá vo viacerých prácach zaoberajúcich sa hodnotením compliance (16). Viac ako polovica respondentov zo skupiny praktických lekárov pokladá za hlavnú príčinu non-compliance obavy pacienta z NÚ lieku. Rovnakú metódu sme využili na posúdenie compliance z pohľadu pacientov užívajúcich pravidelne aspirín. Prevažná väčšina z nášho prvého súboru pacientov udáva pravidelné užívanie Anopyrinu, zatiaľ čo menšia časť priznáva, že opakovane zabúda užiť uvedený liek. Viacero aspektov ovplyvňujúcich compliance sme hodnotili u druhého súboru hospitalizovaných pacientov. Viac ako polovica opýtaných udáva pravidelné užívanie lieku Anopyrin. Ako hlavný dôvod neužitia lieku uviedli respondenti zabudlivosť. Je zaujímavé, že u väčšiny pacientov v našom súbore nemá PIL vplyv na užívanie lieku a NÚ lieku viedol k prerušeniu liečby len u malého počtu pacientov. Aj keď to celkom nekorešponduje s našimi výsledkami, NÚ lieku ako i strach z NÚ uvedených v PIL podľa údajov z literatúry pomerne často vedú k spontánnemu prerušeniu terapie (8).

Z údajov z literatúry je zrejme, že úroveň edukácie pacienta lekárom vplyva rozhodujúcou mierou na výšku compliance. Nedostatočné vysvetlenie charakteru ochorenia, predpokladaného prínosu

vybranej liečby, ako i očakávaných NÚ má v tomto smere výrazne negatívny dopad (9). Viac ako polovica našich pacientov bola v dostatočnej miere poučená ohľadom lieku Anopyrin, no až 42% pokladá uvedenú edukáciu za nedostatočnú. Je prekvapujúce, že až 24 % pacientov si myslí, že nepotrebuje odborné informácie ohľadom liečby.

Limitácie našej pilotnej štúdie sú použitia metóda, ako aj relatívne malý súbor respondentov. Možná znížená objektivita sa uvádza ako hlavná nevýhoda použitej dotazníkovej metódy (10, 16).

Záver

Dobrá spolupráca lekára s pacientom je základným predpokladom dosiahnutia želaného terapeutického úspechu. Zvlášť problematická je v tomto smere farmakoterapia chronických ochorení, kde pravidelné užívanie predpísaných liečiv je pre dosiahnutie dobrej kontroly ochorenia nevyhnutné. Príkladom je aj preventívne podávanie aspirínu v antiagregačnej dávke u rizikových jedincov v rámci primárnej alebo sekundárnej KV prevencie. Aj z našich výsledkov je zrejme, že non-compliance ako vysoko aktuálny medicínsky problém môže výrazne vplyvať na zlyhanie aspirínu v prevencii aterosklerózy.

Ukazuje sa, že vzájomná komunikácia lekára s pacientom je stále nedostatočná. Jej zlepšenie je nevyhnutným predpokladom k dosiahnutiu potrebnej úrovne compliance, čo by mohlo viesť k významnému skvalitneniu poskytovanej zdravotnej starostlivosti. Aj keď kľúčová úloha v tomto procese pripadá praktickému lekárovi, odborné zvládnutie uvedenej problematiky vyžaduje systémový prístup.

Práca vznikla s podporou grantov VEGA č. 1/2292/05, 1/2293/05 and grantu UK č. 302/2006

MUDr. Ján Rajec

Farmakologický ústav LF UK
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
e-mail: jan.rajec@fmed.uniba.sk

Literatúra

- Patrono C, Rodríguez G. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Eng J Med* 2005; 353: 2373–2383.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. *MJA* 2002; 177: 343–344.
- Eikelboom JW, Hankey JG. Aspirin resistance: A New Independent Predictor of Vascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 966–968.
- Hankey JG, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004; 328: 477–479.
- Eikelboom JW, Hankey JG. Failure of aspirin to prevent atherothrombosis: potential mechanisms and implications for clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 57–67.
- Schrör K. Aspirin "Resistance" or "Non-Responsiveness". *Druckerei Lichius, Frechen* 2004; 96.
- Mac Donald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573–574.
- Grundmann M. Compliance. *Klin farmakol farmak* 1999; 13: 3–5.
- Golin CE, Liu H, Hays RD, a kol. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 756–765.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
- Glynn RJ, Buring JE, Manson JE, et al. Adherence to aspirin in the prevention of myocardial infarction. The Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2649–2657.
- Hudson M, Baron M, Rahme E, et al. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol* 2005; 32: 1415–1417.
- Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, et al. The effects of nonselective non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 985–990.
- Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 897–903.
- Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 986–993.
- Cramer JA, Spilker B. Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials. *Raven Press, New York* 1991; 414.